

Année 1971

N^o 55

THESE POUR LE
DOCTORAT EN MEDECINE
(Diplome d'Etat)

par

M. WAUTIER Jean-Luc, Teddy, Gérard
né le 10 Novembre 1942 à COLOMBELLES (14)

présentée et soutenue publiquement le 10 NOV. 1971

LES ANEMIES SIDEROBLASTIQUES

— : — : — : — : — : — : — : — : — : — : — : — :

Président : M. J. LEMENAGER, Professeur.

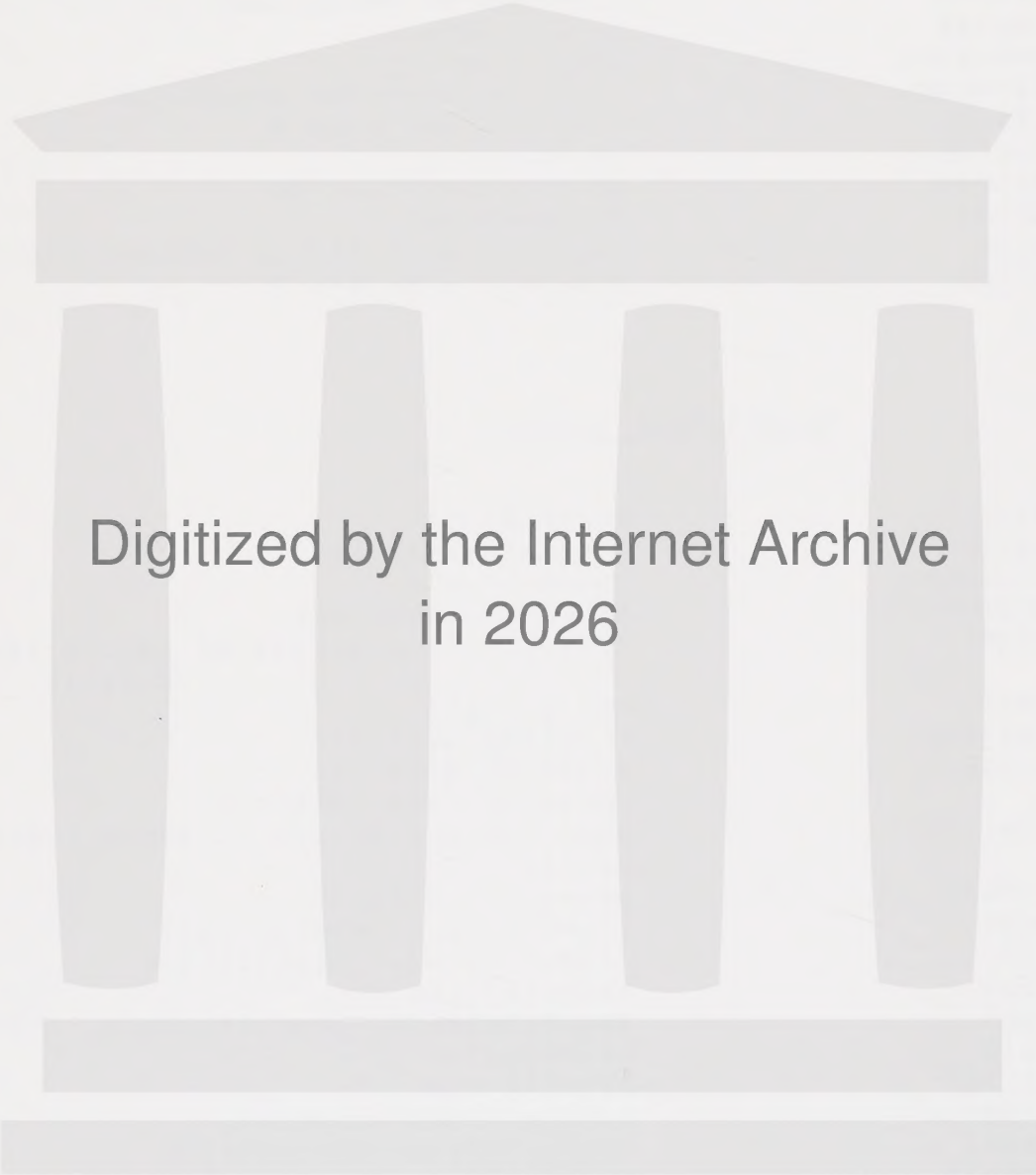


Reproduction du sceau original de la Faculté de Médecine de CAEN, fondée en 1438



MM. PORIN	Clinique médicale A
BONNET	Clinique obstétricale
GUIBE	Clinique Chirurgicale A
LACROIX	Clinique et pathologie chirurgicales B
LEMAIRE	Physiologie
LEMENAGER	Sémiologie
LHIRONDEL	Clinique médicale infantile
OLIVIER	Clinique médicale B
PHELINE	Anatomie
POULAIN	Médecine opératoire
SAVINI	Pharmacologie
VALLA	Médecine générale et thérapeutique
VILLEY	Clinique médicale C

MM. BRION	Psychiâtrie
DAVERNE	Electro-radiologie
DESCHAMPS	Dermatologie
DROSDOWSKY	Biochimie médicale
EVRARD	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire.
FABRE	Physiologie
FERNANDEZ	Physique médicale
FOUCAULT	Médecine générale et Médecine expérimentale
GAUBERTI	Médecine préventive et santé publique, Hygiène
GUIHARD	Médecine générale
IZARD	Histologie et embryologie
LEVY	Gynécologie et obstétrique
LOYAU	Rhumatologie
MOREL	Bactériologie, parasitologie, virologie
MORIN	Neurologie
POILPRE	Psychiâtrie
ROUSSELOT	Anatomie pathologique
THERET	Histologie et embryologie
VENEZIA	Pédiâtrie



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550819_0008

Par délibération en date du 29 Mars 1969,
La Faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation, ni improbation.

à Ma Femme,
Mes Parents,
Mes Beaux-Parents,

en remerciement de leur aide
constante.

-:-:-:-:-

Nous dédions cette thèse :

à Monsieur LEMENAGER

Professeur de Séméiologie,

qui a toujours montré une sollici-
tude et une grande bienveillance
en notre faveur et nous a fait
l'honneur de présider cette thèse.

à Monsieur VILLEY

Professeur de clinique médicale C,

à qui nous devons notre goût pour
une certaine médecine et qui a su
nous enseigner une philosophie.

à Monsieur CATTAN

Professeur Agrégé au CHU. de CRETEIL,

qui nous a aidé et conseillé pour
l'ensemble de ce travail, qu'il
trouve ici l'expression de ma re-
connaissance et de mon fidèle at-
tachement.

à Monsieur VALLA

Professeur de Médecine Générale et Thérapeutique,

et à Monsieur le Professeur Agrégé FERNANDEZ

qui nous ont dispensé leur ensei-
gnement tout au long de nos études
et qui ont bien voulu faire partie
du jury.

A nos Maîtres d'Externat,

Monsieur LACROIX
Professeur de clinique et pathologie chirurgicales B

Monsieur OLIVIER
Professeur de clinique médicale B

Monsieur FOUCAULT
Professeur de pathologie expérimentale

Monsieur POILPRE
Professeur sans chaire

Monsieur MORIN
Professeur Agrégé

Monsieur LHIRONDEL
Professeur de clinique médicale infantile

Monsieur GUIHARD
Professeur de pédiatrie

Monsieur LEMENAGER
Professeur de séméiologie

Monsieur CATTAN
Professeur Agrégé

Monsieur VILLEY
Professeur de clinique médicale C

à tous nos Maîtres de la Faculté de Médecine de CAEN.

[illegible]

Le cadre des anémies réfractaires réunit des anémies fréquentes, surtout après la cinquantaine, qui ont en commun des caractères que les études récentes ont permis de préciser (157).

- a - l'hypoplasie par diminution du nombre des cellules souches qui se différencient.
- b - la destruction dans la moelle osseuse d'une proportion importante d'érythroblastes.
- c - l'hyperhémolyse corpusculaire par mise en circulation d'hématies malformées à vie écourtée.
- d - d'hyperchromie d'une fraction de la population érythrocytaire.

LE SIDEROBLASTE :

Les sidéroblastes ont été découverts en 1942 par GRUNEBERG (I) chez des souris atteintes d'anémie congénitale (MUS. MUSCULARIS).

DACIE et DONIACH en 1947, dans une étude portant sur plusieurs cas d'anémie, montrèrent que les granules de fer peuvent être présents dans le cytoplasme des érythroblastes contenant de l'hémoglobine et que leur distribution peut être périnucléaire.

Le sidéroblaste, terme controversé, est introduit par KAPLAN et coll. en 1954, pour décrire une cellule de la lignée rouge nucléée contenant des granules révélés par le bleu de Prusse visible au microscope.

2) - Normalement :

La coloration d'un frottis de moelle par le bleu de Prusse permet de mettre en évidence des grains de fer dans les érythroblastes. Le fer ainsi coloré n'appartient pas à l'hémoglobine mais est libre.

Les érythroblastes contenant des granules de fer ont été dénommés sidéroblastes.

Ils représentent 10 à 80 % des érythroblastes.

3) - Variations du taux des Sidéroblastes :

Leur taux est abaissé dans les anémies hypochromes sidéropéniques, augmenté au contraire dans différentes anémies hémolytiques, mégaloblastiques dans les thalassémies et surtout dans les anémies réfractaires sidéropéniques et la maladie de DI GUGLIELMO.

SCORE :

Les techniques de mesure semi quantitatives, tenant compte du nombre et de la grosseur des grains de fer dans chaque érythroblaste permettent une meilleure précision de la positivité de la coloration au bleu de Prusse.

Les lames sont contre colorées 5 à 10 minutes par l'hématoxyline, puis quelques secondes par l'éosine. On compte 100 érythroblastes, à chacun on donne une note allant de I à 4 suivant le nombre et la grosseur des grains ferrugineux, on ajoute I en cas de disposition en couronne périnucléaire.

Les résultats de l'index sidéropénique sont indiqués dans le tableau I.

L'index normal varie de 14 à 66.

Il est constamment effondré 0 ou I dans les anémies hypochromes sidéropéniques.

L'index est très augmenté dans les anémies réfractaires sidéropéniques.

La présence de granules de fer dans les érythroblastes est donc physiologique.

Le nombre et la taille des granules sont augmentés dans les maladies associées à une érythropoïèse défectueuse ou à une synthèse anormale de l'hémoglobine.

Les granules de fer sont présents dans les érythroblastos en cours d'hémoglobinisatiou, mais dans certaines moëllas pathologiques ils sont présents dans les normoblastos basophiles (Douglas, Dacie 1953).

DOUGLAS et DACIE considèrent que le fer à l'état libre dans les érythroblastos normaux et les réticulocytes est ensuite incorporé dans l'hème . Les sidérocytes apparaissent dans la circulation après splénectomie.

Il apparaît probable que les réticulocytes normaux, quand ils quittent la moelle, restent quelque temps (quelques heures peut être) dans la rate (BERENDES 1959), et que pendant cette séquestration la formation de l'hémoglobine se complète.

Le fer peut être utilisé pendant ce temps (Douglas et Dacie 1953).

Ensuite, lorsque les cellules recirculent, elles ne contiennent plus de granules décelables.

Ce qui explique que le nombre de sidérocytes est normalement zéro.

Dans les maladies dans lesquelles il y a un excès de fer le seul phénomène métabolique est insuffisant pour expliquer l'absence ou le petit nombre de sidérocytes.

CROSBY (en 1953 et 1957) a montré que la rate a le pouvoir de débarrasser les érythrocytes en grand nombre de corps étrangers; en particulier, elle peut faire disparaître un grand nombre de granules de fer sans détruire la cellule. Après splénectomie, les sidérocytes apparaissent en grand nombre, ce qui confirme qu'il n'y a pas d'autre mécanisme que splénique.

4) - Sidéroblastose anormale :

Les ring sidéroblastos :

sont des érythroblastos qui contiennent des granules de fer en assez grand nombre et ayant une disposition en couronne ou en anneau autour du noyau.

La disposition en anneau des granules de fer autour du noyau n'est pas le résultat fortuit d'une accumulation d'un grand nombre de granules dans une cellule au cytoplasme réduit; une disposition en anneau peut être observée dans les cellules jeunes au cytoplasme basophile très abondant (4I-17).

BESSIS et BRETON GORIUS (34, 35, 36, 37) ont montré au microscope électronique que les granules de fer dans les anémies sidéroblastiques, sont agrégées dans les mitochondries qui sont fréquemment déformées et anormales.

TABLEAU I

INDEX SIDEROBLASTIQUE

	SUJETS NORMAUX	ANEMIE HYPO- CHROME SIDERO- PENIQUE	ANEMIE MEGA- LOBLAS- TIQUE	INSUF- FISANCE MEDUL- LAIRE	ANEMIE HEMOLY- TIQUE	ANEMIE SIDERO- BLASTI- QUE	DI GU- GLIELMO
500							
400							
300							
200							
100							

La distribution périnucléaire des agrégats dans les érythroblastes contenant de l'hémoglobine est due à la persistance d'un grand nombre de mitochondries viables et non viables dans une disposition qu'elles occupaient à un stade précédant du développement de la cellule. Cette étude en micro électronique sera détaillée à propos de l'aspect au micro électronique de la moelle des ASIA.

Maladies associées à un excès de granules de fer dans les sidéroblastes.

Les maladies dans lesquelles il y a une augmentation de taille et de nombre des granules de fer dans les érythroblastes peuvent être divisées en 2 groupes, sur la base de la taille, du nombre et de la distribution des granules.

Dans le premier groupe, le nombre des granules est habituellement faible, excédant rarement 5 ou 6 par cellules et la distribution des granules identique à celle du sujet normal.

De nombreux malades atteints d'anémie hémolytique congénitale, d'anémie mégaloblastique de thalassémie ou de syndrome myéloprolifératifs, leucémie, anémie aplastique ou hémochromatose font partie de ce groupe (Dacie et Doniach 1947, Mc Fadzram et Davis 1947, Douglas et Dacie 1953, Kaplan et Coll. 1954, Bowman 1961).

A l'exception de la thalassémie, l'accumulation de granules de fer ne semble plus étroitement liée à une dyshématopoïèse.

En fait dans ces maladies, il y a une corrélation entre le nombre et la taille des granules et le taux du fer sérique (Morse 1955, Mouriquant 1958), et une corrélation encore meilleure avec le degré de saturation et la capacité de fixation du fer du sérum (Morse 1955, Funch).

L'autre groupe de maladies dans lesquelles il y a une augmentation des granules de fer dans les érythroblastes sont les anémies sidéroblastiques.

Les anémies sidéroblastiques peuvent donc s'énumérer selon la classification de Mollin (18).

TYPES D'ANEMIES SIDEROBLASTIQUES

A) - Primitives :

1) anémies héréditaires liées au sexe.

- anémie héréditaire liée au sexe (Cooley 1945, Rundles et Falk 1946, Dacie 1954).
- anémie hypochrome familiale (Mills et Lucia 1949) (15).
- anémie hypochrome sidéroachrestique héréditaire (Heilmeyer et Col.) (16).

2) anémies sidéroblastiques acquises.

- anémie réfractaire chronique avec sidéroblastose médullaire (Björkman 1956).
- anémie réfractaire normoblastique (Dacie, Smith, White, Mollin 1959) (17).

B) - Secondaires :

Anémies associées :

- 1) polyarthrite rhumatoïde
- 2) périartérite noueuse
- 3) cancer
- 4) myélosclérose et syndrome myéloprolifératif
- 5) leucémie
- 6) myélome multiple
- 7) anémie hémolytique acquise héréditaire
- 8) syndrome de malabsorption et gastrectomie partielle
- 9) alcoolisme chronique.

Anémies pyridoxino sensibles

Anémies sidéroblastiques réversibles : intoxications par le plomb, la cyclosérine, l'I.N.H., le chloramphénicol.

LES ANEMIES SIDEROBLASTIQUES

=====

Elles ont en commun :

- 1) - la grande richesse en érythroblastes,
- 2) - la présence de sidéroblastes anormaux,
- 3) - l'élévation du fer sérique,
- 4) - le développement possible d'une hémochromatose.

HISTORIQUE :

L'anémie sidéroblastique sous ce terme a été isolée pour la première fois par BJORKMAN en 1956 (6), à propos de 4 cas d'anémie réfractaire avec fer sérique élevé, érythroblastose intense et sidéroblastes. HEILMEYER et Coll. en 1958 (7) désigne cette maladie comme sidéroachrestique, tandis que DACIE et Coll. (8) en parlaient comme de l'anémie normoblastique réfractaire en 1959.

Avant BJORKMAN, en 1888 EHRLICH (153) décrit "l'anémie aplastique" caractérisée par une pancytopénie à moelle riche.

En 1907, LUZATTO (154) décrit un type d'anémie apparemment aplastique d'après l'aspect périphérique du sang, et caractérisée par une hypoplasie de la lignée rouge.

Des exemples de ce type d'anémie furent rapportés par RHOADS et BAKER en 1941 (10) à propos de 52 cas d'anémies.

COOLEY (2), RUNDLES et FALL (5) en 1946, décrivirent une forme d'anémie héréditaire hypochrome hypersidérémique liée au sexe, apparaissant uniquement chez le mâle.

Après les premières descriptions de BJORKMAN DACIE et HEILMEYER, et la distinction entre les formes héréditaires et acquises, les anémies sidéroblastiques secondaires furent isolées par HARRIS, MAC GIBBON et MOLLIN en 1964, par Mc CURDY, DONOHE et Mc GOVERN en 1966, par VERWILGEN R., REYBROUK, CALLENS et COSEMANS en 1965.

De nombreux auteurs rapportèrent des cas d'anémies sidéroblastiques associées à différentes maladies que nous verrons à propos des anémies sidéroblastiques secondaires.

Nous étudierons d'abord les anémies sidéroblastiques secondaires qui ne sont pas le propos de notre étude, pour nous attacher plus spécialement aux anémies sidéroblastiques idiopathiques acquises.

LES ANEMIES SIDEROBLASTIQUES SECONDAIRES

=====

Elles sont associées à une autre maladie. La découverte des altérations sidéroblastiques est importante, car environ la moitié peut bénéficier d'un traitement par la pyridoxine ou l'acide folique.

On peut diviser les A.S.secondaires en deux groupes :

- Celles qui sont associées à des dyshématopoïèse : anémie hémolytique, anémie pernicieuse, leucémie, syndromes myéloprolifératifs, myélome, lymphome (27, I48, I4, I7). Nous verrons plus loin qu'il n'y a peut être pas de frontière marquée entre les A.S.primitives et les A.S.secondaires associées à une hémopathie.
- L'autre groupe est celui des A.S.associées à des maladies non hématologiques, telles les infections, les hypothyroïdies, la thyrotoxicose, les métastases cancéreuses, l'anémie chronique, la porphyrie cutanée, la périartérite noueuse (II5, 27, II6, II7, I04, II).

Les anémies sidéroblastiques reversibles ont une place un peu à part au sein des A.S.secondaires.

3 types ont été décrits :

- les cas après traitements antituberculeux
I.N.H. cyclosérine pyrazuranide (II8, II9) et après chloramphénicol (I55, I56, I20).
- les cas après intoxication par le plomb (27, II).
- les cas après alcoolisme (I20).

L'interruption du traitement ou de l'intoxication permet un retour à la normale.

Ces formes ont permis dans une certaine mesure, une meilleure connaissance de la physiopathologie.

La cyclosérine et l'INH sont connus comme inhibiteurs du phosphate de pyridoxal. Le chloramphénicol inhibe la synthèse.

Le plomb est capable de bloquer différentes étapes, et après enzymatiques de l'anabolisme de l'hème : ALA synthétase, ALA déhydrare, Heme synthétase.

LES ANEMIES SIDEROBLASTIQUES IDIOPATHIQUES HEREDITAIRES

=====

Elles se différencient des acquises par le terrain.
Elles touchent presque exclusivement les mâles.

L'A.S.I.H. est découverte souvent après la troisième décade (I9), parfois après un passé d'anémie de 25 ans (2 cas Verloop (2I)), parfois chez des enfants de 3 ans.

L'anémie est hypochrome et microcytaire, de sévérité variable.

L'érythroblastose est normoblastique et le degré de sidéroblastose est variable.

Signes hématologiques (d'après MOLLIN) :

anémie hypochrome

hémoglobine g/100 ml 4,5 à 8,4

concentration corpusculaire moyenne en Hb % 23 - 29

volume moyen M 3 56 - 80

réticulocytose % 0,1 - 5

résistance osmotique augmentée.

Nous étudierons plus en détail les symptômes hématologiques en étudiant les A.S.I. acquises qui ne diffèrent franchement que par le caractère normochrome ou dimorphe.

Le fait très particulier des A.S.I.H. est leur caractère héréditaire lié au sexe.

L'étude approfondie de 4 familles a permis de mieux comprendre le type de transmission des A.S. (I2I, I22, I23, I24).

Elves et Col. (I2I) étudièrent une famille de 83 membres et découvrirent 6 mâles d'âge moyen, 4 avec une anémie sidéroblastique et 2 avec une hypersidérémie sensible à la pyridoxine.

Le mode de transmission dans cette famille fut interprétée comme récessive liée au chromosome X.

L'étude chromosomique fut normale.

L'étude d'un malade par Lee et Col. (I25) apporte un support sérieux à l'hypothèse de la liaison au chromosome X et qu'un déficit génétique conduit à l'anémie sidéroblastique.

Une mosaïque d'érythrocytes (présente chez le malade, sa mère et une soeur) consiste en une double population d'érythrocytes, une hypochrome et microcytaire et l'autre normale.

L'étude sérologique révèle que les 2 soeurs étaient hétérozygotes pour l'antigène Xga lié au chromosome X.

La population anormale hypochrome est Xga positive indiquant que les cellules anormales étaient une expression d'un gène X provenant de la mère, cependant que la population normale provenait du père.

Ce phénomène d'inactivation du X peut être appliqué aux anomalies érythrocytaires.

Un argument supplémentaire est apporté par les travaux de Prasad et Col. (I24), qui ont découvert une anémie sidéroblastique liée au sexe, associée à un déficit en G.6.P.D. chez 9 malades (3 mâles et 6 femelles), dans une famille de 29.

Les trois garçons atteints présentaient un retard de croissance et une anémie hypochrome microcytaire sévère, une augmentation de la clearance plasmatique du radiofer et une diminution de l'utilisation érythrocytaire.

Les six femmes atteintes présentaient une double population d'érythrocytes, mais étaient par ailleurs normales, exception faite pour la mère qui présentait des anomalies sidéroblastiques de la moelle et une double hétérozygotie.

Trois garçons sont doublement atteints, un est normal et un apparaît comme une recombinaison.

Nous allons maintenant étudier les A.S.I.A. Les caractères que nous allons décrire sont souvent communs avec les autres anémies sidéroblastiques, exception faite pour les différences déjà énoncées. L'évolution des A.S.I.H. ne semble pas très différente de celle des A.S.I.A., nous verrons les points de divergence avec l'évolution des A.S.I.A.

L'ANEMIE SIDEROBLASTIQUE IDIOPATHIQUE ACQUISE (ASIA)

=====

1ère Observation :

=====

Madame G.... avait 42 ans lorsqu'elle fut hospitalisée en Novembre 1962 à l'Hôpital Psychiatrique du Bon Sauveur, pour un délire hallucinatoire.

Elle présentait une altération de l'état général et fit un malaise lors d'une cure de Sakel. Une numération formule sanguine pratiquée le 14 Juin 1963 permit de découvrir une anémie et une leuconéutropénie.

G.R.	: 1,5 M.	Ht	: 14 %	Hb	: 4,65 g
V.G.	: 1,03				
Anisocytose	-	Poïkilocytose			
G.B.	: 3010	P.N.	48 %	Lymphocytes	35 %
				grands lymphocytes	13 %
				Monocytes	4 %

ANTECEDENTS :

=====

La mère de la malade est décédée à l'âge de 82 ans en 1963.

Le père est bien portant, a 87 ans, les oncles et tantes sont en bonne santé. La soeur jumelle de la malade est en bonne santé.

Un certain nombre d'examen paracliniques ont été pratiqués à cette époque :

- Fer sérique : 297 ~~8~~ / 100 ml, avant toute transfusion et toute thérapeutique martiale.
- Radiographies de l'estomac, du cadre colique : normales.
- Rectoscopie normale.
- L'examen gynécologique est négatif (plus tard on découvrira un fibrome et une exocervicite), bien que la malade ait des règles assez abondantes et durent 8 à 10 jours par cycle.
- La ponction médullaire, dont nous n'avons pas les résultats, aurait permis d'éliminer une aplasie ou une hémopathie.

Le Docteur VALLA qui suivait cette malade avait conclu qu'il pouvait s'agir d'une anémie hypochrome hypersidérémique et demanda une exploration isotopique réalisée par le Docteur FERNANDEZ le 18 Octobre 1963 :

Epreuve au fer 59 et au C.	: 5I	
Hématocrite veineux	: 28,5	
Ht corrigé	: 27,2	
Ht somatique	: 24,7	
Volume plasmatique	: 2.700 ml	(théorique 2.530 ml)
Volume globulaire	: 890 ml	(" 1.470 ml)
Volume total	: 3.590 ml	(" 4.000 ml)
Période du Fer plasmatique	: 46'30	(normale 60 à 120')
Vitesse du renouvellement du fer plasmatique	: 164 mg/24H.	(normale 30 mg/24H.)
Coefficient d'utilisation globulaire	: 20 %	(normale 75 à 85 %)
Vitesse d'utilisation du Fer des G.R.	: 5 jours	(normale 3 jours).

Conclusions : Cette exploration montre que :

- 1) le stock ferrique disponible pour l'hématopoïèse est supérieur à la normale,
- 2) la quantité de Fer mobilisée quotidienne est également très supérieure à la normale pour 2 raisons :
 - vitesse de rotation accrue,
 - concentration supérieure à la normale,
- 3) compte tenu du fer total mobilisé, 20 % d'incorporation globulaire représente une quantité voisine de la normale;
mais précisément cette malade présente une anémie notable et une hématopoïèse correcte compensatrice serait 4 à 5 fois plus élevée,
- 4) la vitesse d'incorporation du fer dans les globules rouges est lente.
- 5) la courbe de survie des hématies serait sensiblement normale à ceci près qu'il existe au tout début de l'épreuve une perte un peu exagérée de globules rouges. Il pourrait s'agir d'hématies jeunes particulièrement fragiles. Il ne faut pas oublier d'autre part qu'un bon nombre d'hématies marquées n'appartiennent pas à la malade.

L'anémie a donc pour origine une insuffisance hématopoïétique relative. Les résultats cadreraient avec un trouble d'incorporation du fer dans l'hémoglobine.

La malade reçoit à partir de ce moment un traitement par la pyridoxine associée à des transfusions.

Elle sort de l'Hôpital psychiatrique en Novembre 1963, de nouveau admise en Décembre de la même année pour nouvel épisode délirant.

La numération après 6 transfusions montrait la persistance d'une anémie à 3,5 M.

La malade est hospitalisée dans le service des Docteurs LHIRONDEL et VALLA (C.H.R. de CAEN) le 7 Février 1964.

NF. :

G.R. : 2,8 M.	Hb : 8,4 g	Ht : 27,2	
Anisocytose	Poikilocytose		
G.B. : 3.200	P.N. : 48 %	Lymphocytes	36 %
		grands lymphocytes	14 %
		monocytes	2 %

Les réactions de Coombs direct et indirect sont négatives.
La résistance globulaire, la bilirubine sont normales.

Myélogramme :

Lignée granuleuse : myéloblaste : 0

myélocytes	neutro 15)	
	éosino 1)	
	baso 0)	30 %
polynucléaires	neutro 13)	
	éosino 1)	
	baso 0)	

Série non myéloïde : lymphocytes : 12 %
monocytes : 10 %

Série rouge : érythroblastes baso 3)
polychomato 15) 43 %
acidophiles 25 %)

Anisocytose assez importante - Poikilocytose assez marquée.

Le 4 Février 1964, le Docteur FERNANDEZ réalise une nouvelle épreuve au Fer 59 et C2 51.

Conclusions : "L'anémie a pour origine une insuffisance hématoïétique relative. Il pourrait s'agir d'une anémie hypochrome hypersidérémique. La cytologie montre la présence d'une double population d'hématies".

Coproporphyrines 4I,25 mg/oo
 5I,56 mg/24 H.

Uroporphyrine, porphobilinogène : néant.

Fer sérique : 278 %

Sidérophiline : capacité latente : 150
 capacité totale : 428

coefficient de saturation : 0,64.

Exploration thyroïdienne normale.

Bilan digestif normal.

Le 6 Avril 1964, après de nombreuses transfusions (environ 4I), la numération formule est revenue sensiblement à la normale.

G.R.	: 4,4 M.	Ht	: 4I	Hb	: 13,4
G.B.	: 3.600	P.N.	: 75	P.E.	: I
Pb	: 0				
				Lymphocytes	18
				Grands lym- phocytes	5
				Monocytes	I

Il est alors décidé d'envoyer Mme G.... dans le service du Professeur BERNARD J., mais elle refuse l'hospitalisation et retourne à l'Hôpital Psychiatrique du Bon Sauveur.

Pendant un an, son état physique et psychique sont satisfaisants.

En Août 1965, un nouvel épisode délirant motive son admission à l'Hôpital Psychiatrique. La numération formule montre :

G.R.	: 1,6 M.	Ht	: 16	Hb	: 5,40 mg
G.B.	: 3.350	P.N.	: 51 %	Eosino	3 %
				Baso	2 %
				Lymphocytes	30 %
				Grands lymphocytes	7 %
				Monocytes	6 %
V.G.	: 1,12				

Elle accepte l'hospitalisation dans le service du
Professeur J. BERNARD (Hôpital Saint-Louis), et y entre le
18 Octobre 1965.

L'examen clinique permet de noter une rate palpable et un
foie débordant de 2 travers de doigt.

La moelle iliaque prélevée le 23 Octobre 1965 montre un
aspect de moelle riche contenant de nombreux érythroblastes :
aspect d'anémie.

La recherche d'un saignement digestif est négative.
Le bilan radiologique est négatif.

NF. du 29 Octobre 1965 :

G.R. : 3,5 M. Hb : II g anisocytose poïkilocytose
très nette anisochromie double population d'hématies :
des hématies très hypochromes et des hématies normochromes.
G.B. : 2.600 P.N. : 55 % P.E. : I %
Lymphocytes : 44 %

Diamètre des hématies : (25.10.1965)

Forte anisochromie	
plus grand diamètre	II microns
plus petit diamètre	3 microns
diamètre moyen	7 microns

Myélogramme : (25.10.1965)

Richesse du frottis légèrement inférieure à la normale.
Série granuleuse : 57 % Série rouge : 26 %
Série non myéloïde : 13 %.
Erythroblastes à cytoplasme souvent lacunaire ou vacuolisé.

Fer sérique : 240 µg saturation : 80 %

Tests d'hémostase : normaux.

Bilan hépatique complet : normal.

Une ponction biopsie hépatique : montre une ébauche de fibro-
se périportale avec une importante surcharge de pigments bru-
nâtres, se faisant à la fois dans les tissus conjonctifs et
dans le cytoplasme des cellules hépatiques. Ces dernières
ne présentent aucune lésion de dégénérescence. Il n'existe
pas non plus de prolifération maligne. La notion d'une ané-
mie décrite par ailleurs, l'existence d'une moelle riche éry-
throblastique font évoquer le diagnostic d'anémie de type
Dacie.

Une coloration de Perls affirme la nature ferrique du pig-
ment.

Conclusions : (Docteur RIPAULT)

Fibrose avec surcharge pigmentaire évoquant une hémossidérose sur le prélèvement du foie. Aspect rencontré dans l'anémie de type Dacie.

Electrophorèse de l'hémoglobine : normale (5.II.1965)

6.II.1965 :

69 % de sidéroblastes dans la moelle,
56 % comportant plus de 10 grains disposés en couronne péri-nucléaire,
13 % de 5 à 10 grains,
nombreux sidérocytes.

Élimination urinaire normale de coproporphyrine urinaire,
pas d'uroporphyrine, ni porphobinogène urinaire.

Dosage de Protoporphyrine : 139,6g/100 ml

Exploration IN VIVO par le RADIO FER (Docteur NAJEAN)

1) - sidérémie mg/l 1.9 n 0,8 1,4
Volume plasmatique 2.565 ml
" globulaire 925
" total 3.490 (V.T. théorique 3.700 ml)

2) - Stabilité en cours d'épreuve : chute de 2,5 % de l'hématocrite pendant 14 J. de l'épreuve.

3) - Cinétique du fer :

décroissance plasmatique : deux courbes exponentielles
dont la 1ère est extrêmement rapide

incorporation globulaire : 15 % vitesse très ralentie

compartiments intermédiaires du métabolisme de fer :
très augmentés.

Remarques : taux d'hémoglobine réellement synthétisé
par jour

3,6	g/jour		
0,055	g/kg/j	n : 0,07	0,1
1,02	g/l/j	n : 1	1,4

Hémolyse calculée

Périphérique : 1,8 % n : 0,85 %/j

Mouvement vers les réserves :

1,06 mg/kg/j	(n 0,70 mg/kg/j) réserves
	totales labiles environ
3500	mg/ (n : 4.500 mg)

4) - Interprétation des décomptes externes :

- os fixation normale mais libération très lente et incomplète
- accumulation progressive et très marquée de radio fer dans le foie.

- 5) - Sidérurie : calcul isotopique environ 95 μ g/j
(n : 20 à 50 μ g/j)
- 6) - Durée de vie des hématies mesurée directement par le chrome 51 en isotransfusions : T/50 I5/5 j.
(3,2 % d'hémolyse/J.)

Remarques : le siège de la destruction semble être mixte hépato-splénique.

Conclusions : très gros trouble de maturation médullaire, aboutissant malgré une moelle riche à une production insuffisante et surtout à une énorme mise en réserve.

CONCLUSION de l'HOSPITALISATION : Anémie par trouble de l'incorporation du fer, probablement de type normochrome hypersidérémique (BJORKMAN, DACIE).

La patiente sort le 22 Novembre 1965 avec un traitement comportant pyridoxine et desferrioxamine à forte dose (bécilan 500 mg/j, desferal 1 g/j).

En Aout 1966, nouvel épisode délirant, on constate une anémie à 1,8 M. malgré les fortes doses de pyridoxine. Le fer sérique est à 250 μ g. La malade est transfusée et ressort de l'Hôpital Psychiatrique avec 3 M. de G.R.

Pendant un an, on perd la malade de vue, mais on apprend que pendant cette période elle a été hystérectomisée pour fibrome. L'existence de ce fibrome utérin avait été notée au cours de l'hospitalisation à Saint-Louis et fait l'objet d'exploration approfondie : frottis, biopsie, hystérographie.

Madame G., admise à l'Hôpital Psychiatrique du Bon Sauveur, est adressée au Docteur D. CATTAN, dans le service du Professeur LEMENAGER le 10 Novembre 1967 pour anémie à 1,5 m., fer sérique à 297.

La clinique se résume à une hépatomégalie, une splénomégalie, une pigmentation cutanée.

Myélogramme :

lignée granuleuse : moelle riche, myéloblastes 1 %, promyélocytes 3 %, myélocytes neutro 5 %, myélocytes éosino 1 %, baso 0 %, métamyélocytes 6 %, polyneutro 10 %, polyéosino 1 %, baso 0
présence de promyélocytes type ARMP avec grosses granulations azurophiles.

Série non myéloïde : lymphocytes 8 %, gr. lymphocytes 1 %, monocytes 0.

Lignée rouge : érythroblastes basophiles 3 %)
polychromatophiles 31 %) 64 %
acidophiles 30 %)
mégacaryocytes : nombreux.

92 % de sidéroblastes en anneau,
5 % de sidéroblastes sans anneau.

Myélogramme (Professeur SULTAN) :

- une première moelle riche Perls positive révèle une grande richesse en cellules réticulaires, les mégacaryocytes sont normaux. Il existe une érythroblastose importante. La coloration de Perls à l'éosine met en évidence des sidéroblastes en anneau et des sidérocytes.
- une seconde moelle permet d'observer une dysérythropoïèse : vacuoles nombreuses, aspect mégalo-blastoïdes des érythroblastes. Dans la lignée granuleuse on note la présence de granulocytes de type ARMP avec de grosses granulations azurophiles.

Scintigramme hépatique (Professeur Agrégé FERNANDEZ) :

Foie volumineux, homogénéité imparfaite -
rate volumineuse et fortement imprégnée.

Laparoscopie (Docteur CHEVALIER, Docteur CATTAN) :

Foie très nettement augmenté de volume. La face antérieure est assez lisse, légèrement cérébriforme. Bord inférieur normal très souple.
Aucun élément pathologique, couleur légèrement foncée.

Biopsie hépatique (Professeur Agrégé ROUSSELOT) :

Le foie montre des signes de cirrhose. Les espaces de KIERNAN sont élargis, riches en néo-canalicules biliaires, modérément infiltrées de lymphocytes. Ces espaces envoient dans le parenchyme des travées épaisses pénicillées. Les hépatocytes ne montrent pas de signe net de dégénérescence sauf quelques rares cellules steatosiques. La pigmentation ferrique est très importante. Elle se fait dans le protoplasme des cellules et dans les canalicules biliaires; on en trouve également dans les fibroblastes.

I7 céto-stéroïdes : I7 OH stéroïdes : normaux - tests hépatiques normaux.

Sidérurie provoquée après injection de 1 g de Desferal :
5,29 mg/24 H. (n. 01 à 05 mg).

Dosage d'acide folique du sérum : 1,6 µg/ml (n. 5 à 12 µg/ml).

La malade à partir de cette date reçoit de l'acide folique.

Biopsie du grêle (Février 1968) pratiquée par le Docteur CATTAN :

Anatomie pathologique (Madame Dr MARCHE) :

Les fragments prélevés sont constitués par une muqueuse intestinale bien différenciée. Les villosités ont une hauteur égale aux 2/3 de la hauteur totale de la muqueuse. L'épithélium est formé par une proportion normale de cellules à plateau et de cellules caliciformes. Les glandes de Lieberkuhn sont régulières avec des cellules de Paneth normales. Le chorion est un peu oedémateux, mais les lymphatiques ne sont pas dilatés. Il existe une infiltration inflammatoire modérée.

La coloration par la méthode de Tum Bull ne colore aucun pigment, ni dans le chorion, ni dans les cellules épithéliales.

En conclusion : ce sont les caractères d'une jéjunite inflammatoire superficielle modérée.

Observation :

L'absence de fer colorable dans les macrophages villositaires du fragment prélevé chez cette polytransfusée (plus de 35 fois en 6 ans) mérite de retenir l'attention.

La malade sort du service le 17 Mars 1968 avec un traitement associant le Desféral 1 g/j., l'acide folique, la pyridoxine, les extraits hépatiques.

La malade est ensuite hospitalisée de façon régulière tous les mois ou tous les 2 mois lorsque l'anémie atteint un chiffre critique. Elle est alors transfusée et reçoit du sang crossmatché déplasmatisé (voir tableau).

On note en Novembre 1968, l'apparition d'une bouffissure du visage et d'oedème malléolaire bilatéral prenant le godet. Ces signes disparaissent lorsque le chiffre de globules rouges se rétablit.

En Décembre 1968, il est mis en évidence une iso-immunisation antileucocytaire, antiplaquettaire (Docteur DAUSSET) vraisemblablement le résultat des premières transfusions faites de sang complet.

Au cours de l'année 1969 on pratique un test au synactère qui se révèle normal et un caryotype (Docteur VENEZIA) dont voici les résultats : (46) cependant 1 cellule comporte un élément surnuméraire du groupe C (chromosome moyen).

A partir de Juillet 1969, la malade reçoit un traitement par le Stanozolol (stromba) 6 mg/j. associé à l'acide folique, à la desférioxamine.

Le dosage d'acide folique effectué par le Professeur MOREL en Septembre 1969 montre le retour à la normale du taux sanguin (I5 no nag.)

Au mois de Novembre, on note une augmentation de l'hépatomégalie, la pigmentation cutanée est inchangée mais il est apparu une pilosité marquée au niveau des membres (responsabilité du stromba ?).

Les examens paracliniques :

N.F. :

G.R. : 1,8 M.	Hb : 6 g	V.G. : 1,05
G.B. : 4.300	P.N. : 54 %	Lympho : 46 %
	Réticulocytes	1/300 GR.

Myélogramme :

Frottis très riche en éléments 50 % d'érythroblastes.

Bilan hépatique :

Temps de Quick : 81 %	Bilirubine totale : 9 ml de bilirubine libre
-----------------------	--

Transaminases SGPT : 11,2 u	Phosphatases alcalines : 44 u
-----------------------------	-------------------------------

Sels biliaires : néant	Cholestérol T : 1,50 g
	estérifié : 1,10 g °/°.

Electrophorèse :	protides : 79 g °/°.
	albumine : 45 %
	I : 4
	2 : 11
	= 15
	= 25

Tests hépatiques Me LAGAN : 37, Gros +, Kunkel zinc = 47	
Fer sérique 290 %	capacité latente 100 %
capacité totale 390 %	taux de saturation 74 %.

Hyperglycémie provoquée :

témoin : 092 g °/‰. prélèvement toutes les 30 minutes.

I - I,77 2 - I,90 3 - I,87 4 - I,67 5 - I,15

Une nouvelle étude du métabolisme du fer par le radio fer 59 (Docteur FERNANDEZ) est effectuée en Mai 1970.

Fer sérique 350 g/100 ml

L'incorporation du fer est nettement ralentie, inférieure à 6 % le 13ème jour.

Le taux d'absorption digestive est très élevé 78 %.

L'Hépatomégalie au scintigramme hépatosplénique a nettement progressé, la rate est augmentée de volume et présente une fixation importante.

Lors de cette hospitalisation, la malade se plaint de douleurs thoraciques constrictives irradiant dans le bras gauche, mais l'E.C.G. est inchangé.

En Juillet 1970,

"la ponction biopsie hépatique montre une surcharge ferrique
"très intense des hépatocytes, des éléments Kupffériens et
"des espaces portes. Ces derniers sont élargis par une
"fibrosclérose peu intense formant quelques travées arc-
"formes mais ne constituant pas une cirrhose véritable sur
"ce prélèvement. Les signes de cirrhose sont beaucoup
"moins nets sur le prélèvement actuel que sur celui de Jan-
"vier 1967. Cette dernière biopsie montrait une fibro-
"sclérose plus large, formant quelques très rares anneaux et
"comportant des néocanaux biliaires. Il est probable que
"la ponction actuelle a porté sur une zone moins scléreuse.
"Il n'y a pas de stéatose.

"Conclusion : hypersidérose (Docteur P.ROUSSELOT).

La malade fait de courts séjours dans le service des Docteurs LEMENAGER et CATTAN, elle subit de petites transfusions de globules déplasmatisés dont le rythme s'accélère.

Cette observation est le type même de l'anémie sidéroblastique acquise :

- 1) - Anémie normochrome hypersidérémique associée à une leuconeutropénie.
- 2) - Evolution progressive vers l'hémochromatose qui a à la fois les caractères d'une hémochromatose post-transfusionnelle et primitive.

3) - L'inefficacité de l'ensemble des thérapeutiques.
Le métabolisme du Fer et la cinétique de l'érythropoïèse
qui mettent en évidence :

- a) une hyperabsorption digestive affirmée par les isotopes.
- b) une augmentation du Pool de Fer.
- c) un turn over rapide.
- d) une avidité médullaire mais une incorporation globulaire faible.
- e) mise en réserve considérable.

Une érythropoïèse inefficace, une moelle riche, une érythroblastose intense n'aboutissant qu'à une production de G.R. matures.

Il existe un chromosome surnuméraire du Groupe C, une carence folique avec mégaloblastose. Au bout de 8 ans, il n'y a pas d'évolution vers une L.A., mais une aggravation progressive de l'anémie. Les transfusions sont de plus en plus fréquentes.

L'existence d'anomalies de la lignée granulocytaire comparables à celles que l'on trouve dans les ARMP permet d'intégrer cette AS typique dans le cadre des AR maladie de la cellule souche.

1. Uremic

Pyridoxine

Asferri-amine
Pyridoxine

Extrait Hepatophila

Stangolol

4
3
2
1

Transfusion
mL

Fer. Ferique

51.00 mL

Total 35 L

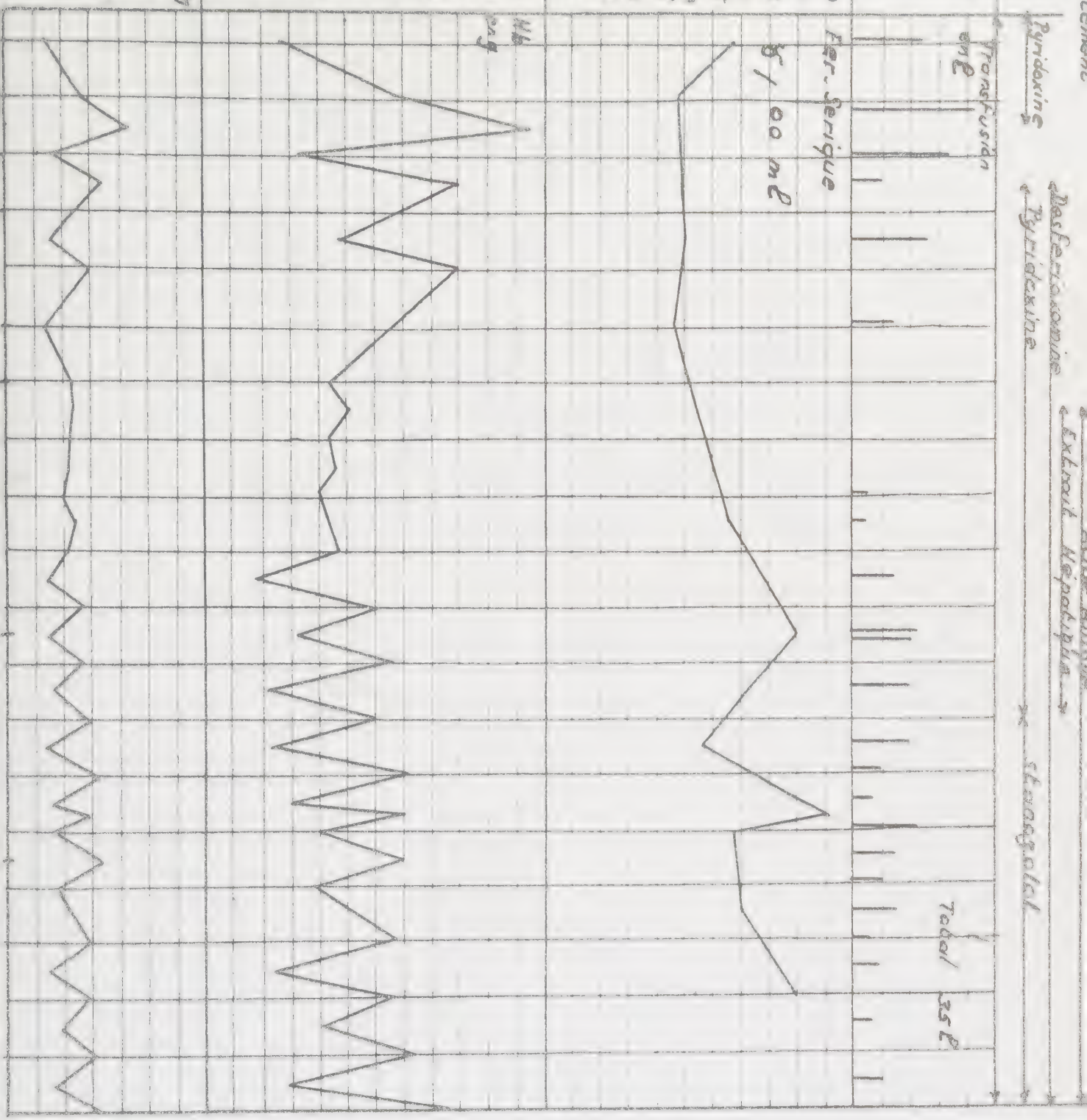
400
350
325
300
275
250
225
200
175
150

13
12
11
10
9
8
7
6
5
4
3

13
12
11
10
9
8
7
6
5
4
3

Result

5
4
3
2
1



2ème Observation :

=====

Madame E..... Geneviève, 60 ans, malade du Professeur VILLEY, entre au Centre Hospitalier Universitaire de CAEN pour anémie, le 13 Janvier 1970.

L'histoire de la maladie est simple : une anémie est apparue en Janvier 1969, un amaigrissement de 2 Kg noté en Avril, amenèrent à demander un hémogramme. Celui-ci révèle une anémie hyperchrome avec leucopénie et hypersidérémie.

En Juin 1969, le myélogramme montrait une hyperplasie de la lignée rouge. La bilirubine est à 11 mg dont 7 mg de bilirubine conjuguée. Le test de Coombs est négatif.

D'Avril à Décembre, la malade reçoit différentes thérapeutiques (Vit. B₁₂, extrait de foie, acide folique) sans modifications significatives de l'hémogramme autre que la regression de l'hyperchromie.

	GR en M.	V.G.	G.B.	Poly	Plaquettes	Fer Sérique
Avril 1969	2,9	I,20	2.700	46		277
Mai 1969	2,5	I,18	1.630	56	248.000	
Juin 1969	2,9	I,17	3.180	50		252
Juillet 1969	3,1	I,06	4.800	44	307.000	270
Octobre 1969	3,2					
Novemb. 1969	2,9	I,13	2.700			
Janvier 1970	2,9	I,03	3.600	48	400.000	195
Mars 1970	3,1	IOg.Hb	3.360	64		
Juillet 1970	3,1	IOg.Hb	3.200			

Antécédents :

=====

Les antécédents personnels sont peu chargés. Fièvre typhoïde à l'âge de 7 ans, quatre grossesses menées à terme sans incident, zona ophtalmique à l'âge de 46 ans, ménopause peu troublée à l'âge de 56 ans.

L'étude familiale n'apporte aucun élément.

A l'examen, on est en présence d'une femme fatiguée, la pâleur est nette, la température normale, l'examen physique est négatif.

L'association d'une anémie légèrement hyperchrome hypersidérémique avant tout traitement martial et d'une hyperplasie érythroblastique fait envisager le diagnostic d'anémie sidéroblastique primitive.

G.R. : 2,9 M Hb : 8,5 g G.B. : 3.600

Myélogramme :

myéloblastes 2 - promyélocytes I - myélocytes neutrophiles II -
myélocytes éosinophiles 0 - myélocytes basophiles 0 -
métamyélocytes I4 - polynucléaires neutrophiles I3 -
polynucléaires éosinophiles 0 - polynucléaires basophiles 0 -
lymphocytes 4 - grands lymphocytes 0 - monocytes 0 -
érythroblastes basophiles 9 - érythroblastes polychromatophiles I9 - érythroblastes acidophiles 25 -

Plasmocytes 2 -

Mégacaryocytes normaux -

Professeur C. SULTAN :

Moelle très riche avec de nombreux mégacaryocytes, certains polynucléaires apparaissent dégranulés et non fragmentés.

Présence de myélocytes basophiles et de promyélocytes type ARMP

Dysérythropoïèse majeure. Proérythroblastes nucléolés.

Nombreux sidéroblastes en couronne.

Anémie sidéroblastique

Fer sérique I97 X % saturation de la sidérophiline 67 % et I45 X avec 63 % de saturation.

Le taux d'acide folique est normal.

L'électrophorèse de l'hémoglobine est normale.

Le dosage des enzymes érythrocytaires (Professeur Agrégé DROSDOWSKY) met en évidence un taux de G 6 PD à I90 mu/I09 érythrocytes (n : I20 - 240) et de Pyruvate Kinase 200/mu I09 érythrocytes (n : 60 à I20).

L'examen immunohématologique est normal (Professeur Agrégé THOMAS).

La Laparoscopie montre un foie de volume normal, et la ponction biopsie hépatique ramène un fragment hépatique qui montra à la coloration histochimique du fer une très discrète surcharge. On note en outre une stéatose modérée (Professeur Agrégé ROUSSELOT).

Conclusion : hypersidérose modérée.

La glycémie, l'hyperglycémie, les tests hépatiques et l'électrophorèse des protéines sont normaux.

Le bilan radiologique digestif est négatif.

Une étude de la cinétique du Fer 59 est effectuée par le Professeur Agrégé FERNANDEZ, elle donne les résultats suivants :

- 1) Fer sérique 207 μ /100 ml
- 2) Compartiment du Fer plasmatique : 0,11 mg/kg (n: 0,046 à 0,063)
- 3) Compartiment labile échangeable : 3 mg/kg (n: 0,07 à 0,57)
- 4) Hémoglobine synthétisée par 24H : 0,17/kg (n: 0,11 à 0,5)
- 5) Mouvement du Fer vers les réserves : 0,66 mg/kg/j (n: 0,03 à 0,16)
- 6) Pourcentage d'incorporation glob. 48 % (n: 75 à 86)

Taux d'absorption du Fer 56 % (selon la méthode de NAJEAN)

Cette étude confirme le diagnostic d'anémie sidéroblastique idiopathique acquise avec érythropoïèse inefficace et surcharge martiale.

La malade est mise à un traitement par anabolisant et acide folique.

Cette observation d'ASIA a permis de mettre en évidence l'érythropoïèse inefficace, une dysérythropoïèse majeure et l'hyperabsorption martiale paradoxale.

L'existence d'anomalie de la lignée granuleuse, la leuconeutropénie, la présence de polynucléaires dégranulés, de myéloblastes basophiles et de promyélocytes anormaux est à souligner.

L'ANEMIE SIDEROBLASTIQUE IDIOPATHIQUE ACQUISE (A.S.I.A.)

=====

CLINIQUE :

L'A.S.I.A. touche avec une fréquence à peu près égale les deux sexes, il existe cependant une légère prédominance féminine (60 % de femmes), les sujets atteints ont plus de 50 ans et la moyenne d'âge (67, II, II2) est souvent de 70 ans.

Le début est très insidieux par l'apparition progressive de fatigue, dyspnée, pâleur et un assez long délai s'installe avant le premier examen médical (67).

Les malades étant d'âge mûr, les manifestations d'angine de poitrine sont assez fréquentes (67, 22, 8, cas personnels). Les signes électriques d'atteinte myocardique sont souvent régressifs lorsque l'anémie est réparée.

Les accidents ischémiques cérébraux peuvent aussi être favorisés par l'anémie.

Une curiosité est l'évolution parallèle chez une de nos malades (lère observation) d'épisodes délirants et de l'anémie, que l'on peut rapprocher d'un des cas décrits par DACIE (8) dans lequel un épisode confusionnel fut l'occasion de la découverte de l'anémie.

L'hépatomégalie, la pigmentation cutanée sont trouvées avec une fréquence précisée dans le tableau I.

Auteurs												Total	Pourcentage
Signes cliniques	8	II2	2I	I2	23	67	I4	I3	I37	Cas Observ.			
Hépatomégalie	4/7	2/4	3/6	4/6	I/I	6/ 15	39/ 57	I/ 3	2/ 10	I/2		63/ III	60 %
Pigmentation cutanée	4/7			2/6	I/I	+++		I/ 3	?	I/2		9/ I9	47 %

Le foie est augmenté de volume de 3 à 5 cm environ sur la ligne mamelonnaire, le bord inférieur est ferme moussé.

L'hépatomégalie peut manquer au début et apparaître au cours de l'évolution.

La pigmentation cutanée est précoce, brunâtre ou jaunâtre, avant de prendre les caractères de la pigmentation de l'hémochromatose, une splénomégalie modérée, pôle inférieur de la rate perçu à l'inspiration, est notée dans un tiers des cas par ZITOUN et BOUSSER (67).

L'hyperuricémie, les accès de goutte, les lithiases uriques sont assez fréquemment constatées (67).

Il existe parfois un subictère.

La langue est normale dans la majorité des cas.

Il n'y a pas de purpura, ni de signes hémorragiques, les ganglions sont normaux, il n'y a pas d'oedème.

L'association clinique d'une anémie, d'une hépatomégalie, parfois une splénomégalie, une pigmentation cutanée en l'absence de signes hémorragiques, de ganglions, doit faire évoquer la possibilité d'une anémie sidéroblastique.

SIGNES HEMATOLOGIQUES :

Le premier examen pratiqué est la numération formule.

Elle révèle une anémie profonde de 1 à 3 millions d'hématies par millimètre cube. Cette anémie est normochrome ou dimorphique, c'est à dire à la fois normochrome et hypochrome, l'A.S.I.A. étant hypochrome de façon générale.

La C.G.M. (concentration globulaire moyenne) varie de 29 à 35.

Le volume globulaire moyen est de 95 à 126 microns cube. La réticulocytose est faible 0,1 à 6.

La résistance osmotique est normale ou un peu augmentée.

L'anémie est macrocytaire de façon assez fréquente (5 sur 6 J. BERNARD (12)).

Cette macrocytose est notée avec une plus grande fréquence dans les cas où il existe une carence folique, elle disparaît inconstamment sous traitement.

On note parfois l'existence d'hématies en cible, les hématies à ponctuations basophiles sont très rares de même que les sidérocytes sauf chez les sujets splénectomisés.

L'érythroblastémie est rare.

La réticulocytose est basse, l'examen cytologique des hématies permet de découvrir une double population d'hématies, une faible proportion étant hypochrome, la majorité normocytaire.

Les leucocytes sont parfois normaux, mais il existe une leuconeutropénie dans la plupart des cas. Une éosinophilie intermittente a été trouvée 6 fois (15 cas) atteignant une fois 16 % (67).

Les plaquettes sont souvent à la limite inférieure de la normale, parfois une thrombocytopénie modérée. Nous reviendrons sur les plaquettes à propos des travaux récents.

L'hémogramme se résume :

Anémie normochrome ou dimorphique parfois macrocytaire, leuconeutropénie, réticulocytose faible.

MYELOGRAMME :

L'examen de la moelle montre de nombreuses altérations.

- I) - une érythroblastose très dense au sein d'une moelle riche en cellules en est un élément majeur.
- cette prolifération touche tous les stades de la lignée rouge (8, 19, 12, 27, 14, 11, 28, 29, 30, 31).
- l'aspect des érythroblastes retient l'attention. On peut y observer des anomalies (112)
- a) une mégaloblastose typique ou faite de mégaloblastes intermédiaires en nombre modéré ou important.
 - b) des anomalies nucléaires, cellules à deux ou plusieurs noyaux de dimension souvent inégale, mitoses anormales, fragmentation du noyau et corps de Jolly souvent très nombreux, des ponctuations basophiles. Ces anomalies nucléaires sont plus fréquentes dans les anémies réfractaires avec myéloblastose partielle mais elles se rencontrent aussi dans les A.S.I.A.
 - c) une sidéroblastose intense est notée dans tous les cas. L'aspect de Ring sidéroblaste est considéré comme quasi spécifique.

La coloration par le P.A.S. (38) permet aussi de révéler des granules dans les A.S., elle aurait en plus l'avantage de différencier anémie sidéroblastique et syndrome de DI GUGLIELMO.

	SIDEROBLASTES	P.A.S.
Anémie sidéroblastique	+ + + +	+ +
Syndrome de DI GUGLIELMO	+ +	+ + + +

Il faut remarquer cependant qu'il n'y a pas de fossé entre ces deux affections, que nous avons trouvé un cas d'anémie sidéroblastique avec un taux très élevé de P.A.S., un autre cas d'érythroblastose apparemment maligne avec P.A.S. négatif, et que "le problème de l'identité (8, 39, 40) ou la non identité de ces deux affections reste posé" (ZITTOUN et BOUSSER - 38).

- 2) - L'atteinte de la lignée granulocytaire existe dans les A.S.I.A. (II2).

Elle peut se manifester par une leuconeutropénie qui existe dans environ deux tiers des cas (I2, I7, 30) par une activité phosphatase alcaline leucocytaire abaissée, voire nulle ou excessive (I7, 30) par la présence de myélocytes et polynucléaires pauvres ou même dépourvus en grains. Le témoin le plus remarquable de la lignée granulocytaire est la présence de promyélocytes pathologiques identiques à ceux que l'on observa dans l'anémie réfractaire avec myéloblastose partielle, mais en petit nombre. Nous verrons des détails à propos des A.R.

- 3) - Les plaquettes sont généralement normales en nombre mais il existe une altération des fonctions plaquettaires.

MICROSCOPIE ELECTRONIQUE (42) :

- I) - Série érythroblastique :
Fer dans les mitochondries.

Il s'agit presque toujours de fer sous forme de micelles ferrugineuses, rarement de ferritine. On trouve cette dernière en amas ou dispersée dans le cytoplasme de tous les érythroblastes. Parfois on constate la présence dans la moelle osseuse d'ilôts érythroblastiques sains à côté d'ilôts dont tous les érythroblastes présentent des mitochondries pleines de fer.

Ce fait évoque l'existence d'une double population érythrocytaire.

Anomalies des ribosomes.

Dans les érythroblastes normaux, les ribosomes sont groupés en polyribosomes dont le nombre décroît au cours de la maturation (RIFKIN et Col. 1964 (43)). Dans les derniers stades de la maturation, on trouve un certain nombre de monoribosomes considérées comme résultant de l'altération de polyribosomes.

Il semble exister une corrélation entre la présence anormale de monoribosomes et la surcharge en fer des mitochondries. Un certain nombre de cellules très jeunes de la lignée érythroblastique présente un cytoplasme comportant uniquement des monoribosomes.

L'identification de cette cellule souche pathologique est parfois difficile. Les critères suivants permettent de la classer parmi les cellules érythroblastiques :

- a) les images de ropheocytose de la molécule de ferritine
- b) la présence d'un grand nombre de molécules de ferritine dispersées, ce qui est un caractère propre au proérythroblaste (BESSIS, BRETON GORIUS 1961 (44)).
- c) enfin cette cellule est toujours en contact étroit avec une digitation de la cellule réticulaire d'un îlot.

Particules de glycogène.

On les rencontre parmi les ribosomes; elles sont plus grosses et surtout plus denses, isolées, parfois groupées en petits amas. Plus les cellules mûrissent, plus la surcharge en glycogène semble importante. Les amas volumineux se voient au microscope optique par la coloration de P.A.S.

Vacuoles lipidiques.

Elles sont peu nombreuses, assez grandes en général pour être vues au microscope optique.

2) - Séries granulocytaires neutrophiles :

Myéloblastes : leur nombre est augmenté, les nucléoles peuvent être augmentés.

Promyélocytes : le noyau est souvent anormal. Les granulations azurophiles (ou primaires) ont souvent une taille importante. Certaines d'entre elles présentent une structure lamellaire qu'on ne trouve pas dans les granules des promyélocytes normaux mais qui rappelle celle des corps d'Auer.

Myélocytes : les granulations secondaires sont peu nombreuses, parfois même absentes. Les cellules ont au microscope optique un cytoplasme rosé sans granulations.

Métamyélocytes et granulocytes mûrs.

Dans les granulocytes normaux, on distingue actuellement 3 catégories de granulations (WATANABE et Col. 1967, WETZEL 1967).

- a) granulations primaires, rondes, 0,35 micron.
 - b) granulations secondaires, allongées, plus claires, qui présentent un bâtonnet central strié; elles mesurent de 0,3 à 0,6 micron sur 0,2 micron (BRETON GORIUS 1966).
 - c) granulations tertiaires plus petites qui se forment au stade métamyélocytaire; elles mesurent 0,2 micron et ne peuvent être vues au microscope optique.
- Le trouble majeur semble consister en la diminution des granulations secondaires.

3) - Mégacaryocytes et plaquettes :

Il existe une grosse surcharge en glycogène. Certaines cellules présentent une répartition très hétérogène des granulations azurophiles dont le nombre paraît diminué.

Toutes ces anomalies que nous venons d'énumérer sont rencontrées dans les A.S.I.A. et dans les anémies réfractaires avec myéloblastose partielle. Il existe des différences de degré, mais on trouve des anomalies très comparables.

Nous verrons lors de l'évolution, les similitudes entre les deux maladies. A propos d'observations supplémentaires, nous étudierons les anomalies enzymatiques, les modifications des antigènes des groupes sanguins et les anomalies des plaquettes, les anomalies chromosomiques communes aux deux affections.

HEMOLYSE (30)

La bilirubinémie est souvent légèrement augmentée (8 à 43 mg/l). Ces augmentations sont parfois de signification discutable : les chiffres les plus élevés ont été trouvés chez les malades ayant fait des chocs transfusionnels du fait d'isoimmunisation ou présentant une hémochromatose sévère.

Cependant, ces explications sont souvent insuffisantes ou injustifiées et l'on doit retenir la fréquence d'une hyperbilirubinémie libre modérée.

La bilirubine est trouvée anormale ou à la limite supérieure de la normale de même que l'urobilinurie par DACIE et Coll. (8).

Les études immunohématologiques ont toujours été normales.

Durée de vie des hématies :

La durée de vie des hématies mesurée au chrome 51 varie de 15 à 25 jours pour ZITOUN et Coll. (30), modérément diminuée ou normale pour MOLLIN. Ces éléments permettent d'éliminer une hémolyse importante responsable de l'anémie.

Au terme du bilan, on peut conclure que l'anémie sidéroblastique s'accompagne d'une hyperplasie de la lignée rouge médullaire, que la réticulocytose est basse, qu'il n'existe pas d'hémolyse périphérique importante et que les 3 lignées sont atteintes.

Nous pouvons donc penser qu'il existe une érythropoïèse inefficace (45).

ERYTHROPOÏESE INEFFICACE

=====

Le terme "d'érythropoïèse inefficace" a été proposé par GIBLITT en 1956, pour rendre compte des faits cliniques suivants :

- diminution de la masse hémoglobinique circulante non expliquée par une hémorragie ou une hémolyse périphérique.
- la production médullaire, jugée sur la cytologie de la moelle, étant apparemment satisfaisante.

ERYTHROPOÏESE INEFFICACE PHYSIOLOGIQUE :

Les modèles métaboliques de la multiplication et de la maturation érythroblastique ont été fondés sur des méthodes d'étude caryométrique et autoradiographique de la moelle chez l'homme et l'animal.

On admet chez l'homme que cinq mitoses séparent la cellule indifférenciée de l'érythroblaste acidophile; une cellule souche devrait donc donner 25 cellules mûres, soit 32 cellules.

De même devrait-on avoir dans la moelle un déroulement des précurseurs rouges des différentes classes au fur et à mesure de leur maturation (en corrigeant cette assertion en fonction du temps que passe une cellule dans une classe déterminée entre deux mitoses).

Enfin si on marque à la thymidine des cellules médullaires in vivo (marquage instantané) et qu'on compte le nombre de grains observés ultérieurement au niveau des noyaux, on doit observer sur les myélogrammes répétés, une dilution du traceur de 50 % au fur et à mesure des mitoses successives; chaque mitose doit entraîner une disparition de moitié du nombre de grains dans les cellules filles.

Les faits observés ont conduit à modifier le schéma simple d'une série de mitoses successives. D'une part en effet, le nombre des cellules les plus jeunes (proérythroblaste, érythroblaste basophile) est excessif par rapport au nombre des cellules les plus mûres.

D'autre part, un certain nombre d'érythroblastes acidophiles contiennent 3 ou 4 jours après le marquage flash à la thymidine, un nombre élevé de grains, alors que les cellules jeunes auraient à ce moment dû diluer à travers plusieurs divisions le traceur qu'elles ont fixé plusieurs jours auparavant.

Le modèle de LATHJA aboutit ainsi à fabriquer 20 cellules mûres à partir d'une seule cellule primitive. La différence entre ces 20 cellules observées et les 32 attendues est due à deux phénomènes :

- une maturation sans division de quelques proérythroblastes ou érythroblastes basophiles : ceci explique la présence d'érythroblastes acidophiles ayant un compte élevé de grains, plusieurs jours après le marquage in vivo.
- un avortement intramédullaire d'autres érythroblastes qui meurent in situ.

Des preuves de ce dernier phénomène qui est l'érythropoïèse inefficace physiologique ont été apportées par l'examen cytologique (présence de phagocytose intra-médullaire d'érythroblastes) et surtout par l'exploration physiologique.

LONDON SHEMIN et RITTEMBERG d'une part, GRAY et NEUBERGER d'autre part, donnant à l'homme une dose de glycine marquée à l'azote lourd (N 15), ont dosé dans des échantillons de selles prélevés tous les 4 jours pendant 150 jours, le taux d'excrétion de stercobiline marquée.

Ils ont observé, comme on s'y attendait, un pic d'élimination de N 15 stercobiline autour de 120 jours, correspondant à la lyse des hématies de durée de vie normale. Mais ils ont observé aussi un pic d'élimination précoce survenant avant le 8ème jour.

L'excrétion précoce correspond à 20 % environ de l'excrétion tardive.

Ces auteurs expliquent l'élimination précoce de stercobiline marquée par le catabolisme précoce de l'hémoglobine qui vient d'être formée dans la moelle à partir de la glycine.

Cette interprétation est cependant discutée; pour certains, la stercobiline excrétée précocement, proviendrait d'une synthèse directe de la bilirubine à partir de l'hème.

Pour BESSIS et BRETON GORIUS, il pourrait s'agir du catabolisme normal d'hémoglobine libérée en même temps que le noyau cellulaire quand l'érythroblaste mûr perd celui-ci et devient réticulocyte.

Le réticulocyte est capable d'éliminer diverses inclusions, y compris des amas d'hémoglobine dénaturée, sans que la cellule elle-même soit détruite. C'est ainsi que disparaissent les corps de Heinz et les corps d'inclusions dans les Thalassemies.

Dans ce cas aussi, le pic précoce d'excrétion de stercobiline marquée ne correspond pas à une destruction cellulaire prématurée.

Pour d'autres enfin, il s'agirait de l'excrétion de stercobiline formée à partir de précurseurs porphyriniques d'origine hépatique et non médullaire.

ISREELS d'une part, YAMATA d'autre part, ont repris cette étude utilisant la glycine 2 - C¹⁴. Les résultats obtenus indiquent l'apparition précoce après quelques heures de bilirubine marquée qui correspondrait à une synthèse porphyrinique hépatique, ce pic d'excrétion ne disparaissant pas après irradiation totale entraînant une aplasie médullaire. Cependant, on constate, 3 à 5 jours après l'injection de précurseur marqué, un second pic de mise en circulation de bilirubine marquée qui proviendrait de la moelle car il disparaît après irradiation et augmente après stimulation de l'érythropoïèse.

Ces arguments indiquent qu'il existe très vraisemblablement dans les conditions physiologiques, un certain degré d'érythropoïèse médullaire inefficace. Certains ont suggéré que l'un des effets de l'érythropoïétine serait de supprimer cette anomalie et d'augmenter ainsi l'efficacité de l'érythropoïèse, diverses conditions pathologiques paraissent au contraire l'augmenter.

Les anémies hémolytiques sont à exclure du cadre des érythropoïèses inefficaces.

Une grande hémolyse chronique, si elle est inférieure à 8 à 10 % chez l'adulte, à 3 à 4 % chez l'enfant, devrait pouvoir être compensée par l'hyperplasie médullaire.

Une anomalie qualitative de l'érythropoïèse peut grossièrement être suspecte si une anémie non expliquée par une perte périphérique excessive coexiste avec une moelle rouge apparemment riche.

Trois indices fournissent une vue quantitative de l'érythropoïèse efficace, c'est-à-dire de celle qui aboutit à la production d'hématies mûres viables.

Indice réticulocytaire : $\text{réticulocytes \%} \times \frac{\text{G.R.}}{\text{G.R. normaux}}$

Indice d'utilisation
du radiofer

$$: \frac{\text{taux d'utilisation du Fer}}{\text{masse hémoglobinique normale}}$$

Indice de production
à partir de la durée
de vie des hématies

$$: \frac{\text{G.R. du sujet}}{\text{G.R. normaux}} \times \frac{0,83 \% \text{ jour}}{\% \text{ de destruction}} \\ \text{quotidien des} \\ \text{cellules marquées} \\ \text{du patient.}$$

Le troisième est le meilleur, car les 4 valeurs sont précises et bien déterminées, à condition que l'épreuve de durée de vie ait été faite dans de bonnes conditions techniques en autotransfusion chez un sujet non récemment transfusé et restant pendant toute l'épreuve en équilibre hématologique.

L'érythropoïèse inefficace peut être suspectée sur des arguments cytologiques.

Une macrocytose est un indice de déséquilibre de maturation et de multiplication.

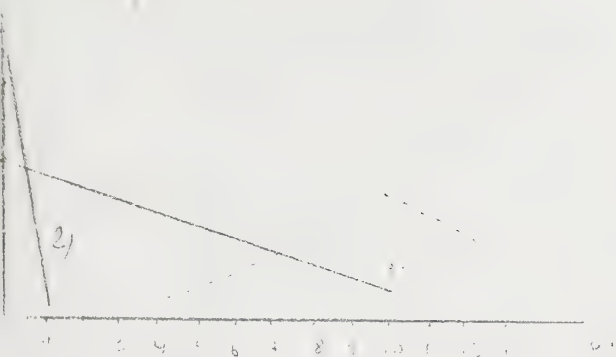
L'aspect de la moelle peut être évocateur d'un trouble de maturation s'il existe un taux anormalement élevé des précurseurs les plus jeunes par rapport aux érythroblastes les plus mûrs.

Au total, une érythropoïèse inefficace peut être suspectée lorsqu'on remarque le contraste d'une réticulocytose peu élevée avec une érythroblastose médullaire augmentée et une excrétion élevée de stercobiline, et lorsqu'on observe diverses anomalies cytologiques portant sur la lignée rouge.

Le test au fer radioactif confirmera et précisera ce trouble.

La courbe de disparition de l'activité plasmatique du radiofer montre une vitesse rapide de renouvellement initial.

Mais surtout on observe entre le 2ème et le 8ème jour, selon la précocité de la destruction cellulaire prématurée, une remontée de l'activité plasmatique qui est interprétée comme une remise en circulation du fer libéré par le catabolisme de l'hémoglobine à partir de cellules détruites précocement.



1) sujet normal

2) anémie hypochrome
hypersidérémique

----- dysérythropoïèse
avec destruction
intramédullaire.

EVOLUTION DU TAUX DE L'ACTIVITE PLASMATIQUE APRES INJECTION INTRA VEINEUSE DE RADIOFER.

La courbe d'incorporation globulaire du radiofer montre des aspects différents selon le moment de la destruction cellulaire par rapport à la maturation.

Tantôt on constate une montée lente et prolongée de la courbe d'incorporation, comme si le radiofer était recyclé en permanence dans les centres, tantôt au contraire, après une montée rapide la courbe se brise et montre même quelquefois une baisse de l'activité hémoglobinique circulante, comme si la maturation était normale et qu'on observe une lyse d'une fraction des réticulocytes qui viennent d'être fabriqués.

Dans le premier cas, la libération du radiofer fixé dans l'os est ralentie. Une élévation lente et progressive de l'activité dans le foie traduit la rééquilibration du fer entre les centres érythropoïétiques et les réserves. Dans le second cas au contraire, l'activité osseuse est libérée rapidement mais en même temps qu'on voit la courbe d'activité globulaire circulante se briser et celle de l'activité du foie, rate, os suggérant l'hémolyse de jeunes hématies déjà libérées dans les centres.

Nous avons pris l'habitude d'appeler :

- avortement médullaire ce qui correspond aux premières images
- hémolyse précoce ce qui correspond aux secondes images de la cinétique du fer.

L'hémolyse précoce ne peut, en général, pas être détectée par le marquage au radiochrome des hématies.

Un cas particulier est rarement observé : celui où l'activité fixée dans l'os est élevée mais y reste en plateau alors que l'activité libérée sous forme d'hématies marquées est nulle.

Ces cas témoignent d'une érythropoïèse totalement inefficace ("érythrogénésis imperfecta" de Cathie) avec moelle érythroblastique et réticulocytose nulle.

Le décompte des réticulocytes dans la moelle peut être utile pour comparer leur taux à celui des réticulocytes circulants. Le taux des réticulocytes chez l'homme serait, d'après RUFF et Col., d'environ 1.100 pour 1.000 cellules nucléées. L'autoradiographie de moelle, après marquage in vitro par la thymidine titrée, permet de suspecter un trouble de synthèse d'ADN à tel ou tel stade (ce test est à ses débuts).

Causes de l'érythropoïèse inefficace :

a) - l'avortement intramédullaire :

Les 2 causes principales sont la maladie de Biermer et l'anémie sidéroblastique réfractaire.

L'anémie sidéroblastique est un cadre pathologique vaste dont le caractère commun est le trouble médullaire Prouvé par l'exploration dynamique utilisant le fer 59.

La thalassémie majeure entraîne une anémie de mécanisme complexe = hypersplénisme, hémolyse périphérique, hémolyse intramédullaire.

Dans les syndromes myéloprolifératifs, notamment la polyglobulie, il existe un contingent d'hématies à vie courte et une érythropoïèse inefficace.

On remarque que pour une partie de ces cas, le trouble primitif n'est pas lié primitivement à la multiplication mais à la maturation, c'est le cas de la thalassémie, des porphyries, du saturnisme. La similitude des anomalies cinétiques observées dans ces cas et dans ceux où le trouble porte primitivement sur la synthèse nucléique confirme l'opinion qui d'après STOHLMANN considère que la multiplication (vitesse de synthèse d'ADN et nombre de division) est étroitement liée à la maturation (concentration hémoglobinique corpusculaire).

De façon schématique, on peut penser que le trouble porte primitivement sur la multiplication si l'anémie est macrocytaire hyperchrome (les mitoses sont ralenties mais la synthèse hémoglobinique est normale) et sur la maturation si l'anémie est macrocytaire hypochrome (la synthèse hémoglobinique est ralentie par rapport à la multiplication).

b) - l'hémolyse prématurée :

La maladie de MARCHIAFAVA MICHELI réalise de façon typique une hémolyse prématurée, c'est dans ce cas qu'on observe les courbes très exceptionnelles de double population d'hématies circulantes.

c) - l'érythrogenis imperfecta :

Erythroblastose avec réticulocytose nulle.

d) - troubles de maturation des insuffisances médullaires :

Il s'agit là d'un trouble quantitatif et non qualitatif (étude de LUNDMARCK).

Dans les ASIA, il existe une érythropoïèse inefficace : l'érythroblastose est importante, la réticulocytose basse.

Le renouvellement plasmatique du fer radioactif est rapide, l'incorporation globulaire est faible, cette érythropoïèse inefficace est un avortement médullaire.

ETUDE BIOCHIMIQUE

=====

A - SYNTHÈSE DE L'HEMOGLOBINE :

=====

I) - Structure de l'hémoglobine (46, 47, 48)

L'hémoglobine est un tétramère. Le calcul du poids moléculaire de l'hémoglobine rapporté à un atome de fer (56 g) donne un chiffre de 16.500. Cependant, la détermination de son poids moléculaire par différentes méthodes physicochimiques montre des chiffres 4 fois plus élevés, 66.000.

Il apparaît ainsi que la molécule d'hémoglobine est formée de 4 sous-unités.

Les sous-unités de l'hémoglobine :

I) l'hème comprend :

la protoporphyrine = molécule plane avec 4 noyaux pyrroliques réunis par des méthènes.

Chaque noyau pyrrole possède deux chaînes latérales, l'une provenant de l'acide acétique C2, l'autre de l'acide propionique C3.

Selon la disposition des chaînes latérales quatre isomères théoriques sont possibles :

- porphyrine I
toutes les chaînes latérales sont dans le même sens, les chaînes acétiques en 1, 3, 5, 7.
- porphyrine III
une seule chaîne se trouve en sens inverse; les chaînes acétiques sont en 1, 3, 5, 8.
- porphyrines II, IV
deux chaînes sont en sens inverse, soit accolées soit opposées.

Seules les porphyrines I et III s'observent dans les érythroblastes et les hématies.

Seule la porphyrine III est capable de se transformer en protoporphyrine et donner l'hème.

2) le_fer = sa coordonnance est 6.

- Quatre liaisons avec la protoporphyrine par les azotes des noyaux pyroles.
- une liaison avec l'hémoglobine.
- une liaison avec la globine.
- une liaison avec l'eau qui peut s'échanger avec l'oxygène pour donner l'oxyhémoglobine.

Sa valence est 2, un système réducteur (les diaphorases) empêche la transformation du fer ferreux en fer ferrique, corps appelé méthémoglobine.

3) la_globine

Elle varie avec chaque espèce, et chez l'homme on connaît 4 chaînes différentes : $\alpha, \beta, \gamma, \delta$.

Sa structure primaire a été déterminée par INGRAM (1958), grâce à l'hydrolyse par la trypsine et l'électrophorèse bidimensionnelle et sa structure dans l'espace par PEMTZ (1962), grâce à l'étude de la diffraction des rayons X.

Comme toute protéine on peut lui distinguer :

- a) une structure primaire qui est l'enchaînement des acides aminés.
- b) une structure secondaire qui est la forme hélicoïdale que prend la molécule protéique sous la dépendance du repli de la molécule sur elle-même entraîné par les liaisons électrostatiques entre acides aminés et acides aminés basiques.
- c) une structure tertiaire qui est la forme pelotonnée entraînée par les liaisons hydrogènes entre un hydrogène et un atome négatif (O et N) et par les forces de Van der Waals entre deux groupes hydrophobes.
- d) enfin, une structure quaternaire qui est le rapport des 4 sous-unités entre elles.

L'union de l'hème et de la chaîne protéique est réalisée par des liaisons faibles.

Une avec le fer par une chaîne latérale terminée par l'histidine.

Deux autres avec les carboxyles des chaînes C6 et C7 de la protoporphyrine.

Les hémoglobines :

- I) Chez l'adulte normal, il existe plusieurs hémoglobines différentes par des chaînes protéïques.

Hémoglobine A = 98 % de l'hémoglobine totale tétramère avec 2 chaînes α et 2 chaînes β

Hémoglobine A2 = 2 % de l'hémoglobine tétramère avec 2 chaînes α et 2 chaînes δ

Hémoglobine F = à l'état de trace tétramère avec 2 chaînes α et 2 chaînes γ

- 2) La différenciation de ces hémoglobines se fait par :

- solubilité dans les alcalis,
l'hémoglobine foetale est la seule qui résiste à la dénaturation des alcalis.
- vitesse de mobilité dans un champ électrique (en général pH 8,5)
l'hémoglobine A est la plus rapide,
l'hémoglobine F a une mobilité à peine inférieure,
l'hémoglobine A2 est la plus lente.
- l'hydrolyse par la trypsine et électrophorèse sur deux dimensions (INGRAM).
cette méthode longue mais précise n'est pas d'utilité courante.

II) - Biosynthèse de l'hémoglobine :

- La biosynthèse de l'hème :

L'hème est formée par l'union de la protoporphyrine et d'un atome de fer bivalent.

- I) Matériaux nécessaires :

la synthèse de la protoporphyrine ne nécessite que deux composants très simples
le glycocolle, le plus simple des acides aminés
l'acide succinique, un des éléments du cycle de Krebs.

Le fer provient de façon préférentielle des hématies hémolysées où le fer libéré est utilisé pour une nouvelle synthèse d'hème, le reste provient de l'alimentation ou des réserves qui se trouvent principalement dans le foie.

- 2) Lieu de synthèse :

la première étape de la synthèse de la protoporphyrine a lieu certainement dans les mitochondries où l'on trouve l'enzyme capital de la

biosynthèse de l'hème, l'acide amino-levulinique synthétase.

Les étapes ultérieures sont moins bien précisées, soit dans les mitochondries, soit dans le cytoplasme.

3) Quatre étapes de la synthèse de l'hème :

a) condensation du glycolle et de l'acide succinique :

l'acide succinique, élément du cycle de Krebs, se trouve activé sous forme de succinyl coenzyme A. La condensation d'une molécule d'acide succinique et de glycolle aboutit à un acide à 6 carbones, l'acide α amino β acétoadipique.

Cette condensation nécessite la présence d'un enzyme : l'acide aminolevulinique synthétase dont le coenzyme est la vitamine B6.

Nous verrons par la suite l'importance de la vitamine B6 dans les anémies sidéroblastiques idiopathiques et secondaires.

L'acide α amino β cétoadipique instable se décarboxyle spontanément en acide δ amino levuliniques.

b) condensation de deux molécules d'acides amino-levuliniques en porphobilinogène

La condensation se fait entre deux acides avec un décalage d'un carbone, ce qui expliquerait la différence de longueur des chaînes latérales de la molécule de porphobilinogène.

Elle nécessite un enzyme : l'acide amino-levulinique déshydrase.

Ainsi se trouve formé un noyau pyrrolique : noyau pentagonal comportant deux chaînes latérales acides, l'une acétique à 2 carbones, et l'autre propionique à 3 carbones. La chaîne latérale aminée perd son azote.

c) formation de la molécule tétrapyrrolique

Quatre molécules de porphobilinogène se condensent entre elles pour former un noyau tétrapyrrolique : l'uroporphobilinogène. Chaque noyau pyrrole est réuni par un pont méthène.

Du fait de l'asymétrie du noyau pyrrole par les chaînes latérales, quatre isomères théoriques pourraient s'observer.

On n'en observe que deux :

- l'uroporphyrinogène I
en faible quantité où les groupes acétiques se trouvent dans le même sens I, 3, 5, 7.

- 1'uroporphyrinogène III
en grande quantité où l'un des groupements acétiques se trouve inversé grâce à une isomérase, donnent pour eux les positions I, 3, 5, 8.

Les deux corps vont être modifiés mais seul 1'uroporphyrinogène III peut aboutir à la protoporphyrine.

- * perte des groupes carboxyliques des 4 radicaux acétiques en méthyl et formation de type I et III
- * transformation de deux des 4 radicaux propioniques en radicaux vinyls qui n'a lieu que dans le coproporphyrinogène III avec formation de protoporphyrine.

d) insertion du fer

Le transfert du fer à l'érythroblaste fait intervenir deux mécanismes :

- transfert par la transferrine plasmatique (49)

Dans les conditions physiologiques le fer du plasma est lié étroitement à la transferrine. Le renouvellement plasmatique est assez rapide, une stimulation de l'érythropoïèse augmente la vitesse du renouvellement.

Quand les cellules de la lignée rouge sont incubées en solution avec du Fer 59 cl 3, le fer est capté indifféremment par l'ensemble des cellules matures et les réticulocytes.

Quand le fer radioactif est lié à la transferrine, dans le plasma ou dans une solution de protéine purifiée, seuls les réticulocytes sont capables d'incorporer le métal (50).

Ainsi la transferrine en quelque sorte dirige l'entrée du fer dans les cellules qui synthétisent activement l'hémoglobine et prévient son accumulation inutile dans les cellules matures.

L'inhibition du métabolisme intra-cellulaire et l'altération enzymatique de la membrane des réticulocytes déprime l'incorporation de fer.

L'accumulation de fer par les réticulocytes ne semble pas être seulement un processus consommant de l'énergie mais une propriété particulière de la surface de la membrane.

Il apparaît des expériences faites in vitro avec des cellules rouges de la transferrine marquée et le fer 59, que les réticulocytes ont une affinité 100 fois supérieure aux hématies matures pour la transferrine.

Pendant le processus de transfert la transferrine reste à la surface du réticulocyte, cependant que la plus grande partie du fer entre dans la cellule où il est incorporé à l'hémoglobine ou ses précurseurs.

Il semble donc qu'il existe des "récepteurs" spécifiques pour la transferrine à la surface des réticulocytes et qu'ils peuvent être détruits par trypsinisation.

Ces "récepteurs" peuvent aussi dépendre du métabolisme cellulaire.

Il apparaît que les réticulocytes ont une affinité beaucoup plus grande pour la transferrine lorsque la saturation en fer croît.

Le fer non lié à la transferrine est rapidement capté par les cellules matures et immatures de la lignée rouge.

- un autre transfert a été mis en évidence par BESSIS, BRETON GORIUS (44, 52, 34), grâce au microscope électronique.

Les macrophages chargés de fer fournissent par invagination des molécules riches en fer aux cellules érythroblastiques.

Le fer incorporé par l'érythroblaste est inséré dans la protoporphyrine pour former l'hème grâce à un enzyme, l'hème synthétase.

Celui-ci a été retrouvé essentiellement dans les mitochondries, mais on a pu montrer que la synthèse de l'hème peut se faire en leur absence.

Le fer est sous forme bivalente, protégé par un système réducteur, les diaphorases.

- La biosynthèse de la globine :

La globine représente la partie protéique de la molécule d'hémoglobine.

Elle n'est pas unique, mais il existe quatre chaînes différentes : ↓

Matériaux :

L'A.R.N. messenger fournit l'information génétique.

Les acides aminés sont apportés par l'alimentation.

La synthèse de l'hémoglobine a lieu en priorité sur les autres synthèses protéiques, si bien qu'il est rare d'observer des anémies par carence protidique.

I41 Acides aminés sont nécessaires pour la chaîne

I46 pour les chaînes ϵ

L'isoleucine s'observe uniquement dans la chaîne
La synthèse a lieu au niveau des ribosomes agrégés
entre eux en polysomes.

La synthèse de la globine est sous contrôle génétique.

L'agencement de ses acides aminés est réglé par l'information génétique.

Formation de la molécule d'Hémoglobine :

L'hémoglobine est un tétramère formé de l'union de
4 chaînes protéïques, formant selon l'association
des chaînes $\alpha, \beta, \gamma, \delta$ l'hémoglobine A, A2, F.

L'électrophorèse des hémoglobines est pratiquée de
façon courante. Elle permet de mettre en évidence
les anomalies qualitatives (hémoglobine anormale),
ou quantitatives (excès d'une hémoglobine normalement
en faible quantité).

B - ANOMALIES BIOCHIMIQUES DANS LES A.S. :

=====

Différentes études ont porté sur la recherche d'une
carence vitaminique. La mégaloblastose et l'effet du traitement
vitaminique ont orienté historiquement les recherches
dans ce sens.

1) - L'étude de la B.12

selon la technique de SHILLING (54) en utilisant
la vitamine B12 Co 58, n'a pas permis de mettre en
évidence des troubles de l'absorption de la vitamine
B12 dans les cas d'A.S. où elle a été pratiquée.

Le dosage biologique du taux de B12 sérique a
toujours été normal (55).

2) - Etude de l'acide folique :

L'incidence du déficit en acide folique jugée
par le taux sérique d'acide folique (56, 57, 30) est
la même dans les formes secondaire ou primitive. Il
existe une corrélation étroite avec l'excrétion anormale
de FIGLU (58, 59). Le pourcentage de malades
répondant à la thérapeutique est le même dans chaque
groupe (II).

Tous les malades qui ont répondu à la thérapeutique
par l'acide folique avaient un taux sérique bas
et une mégaloblastose médullaire.

De façon générale la mégalo blastose disparut sous traitement mais ne s'accompagne pas toujours d'une amélioration de l'état hématologique. Dans certains cas une érythropoïèse de type "mégalo blastoïde" persiste après traitement.

Le déficit en acide folique peut s'interpréter comme un déficit relatif dû à l'excès de consommation. Le déficit d'acide folique est également habituel dans les syndromes myéloprolifératifs (CHANARIN et Coll. (85) MOLLIN et Coll. (86), HOFFBRAND et Coll. (87)).

Dans ces conditions, la sévérité de la carence folique est parallèle à l'augmentation de l'activité de la déshydrogénase lactique du sérum (HOFFBRAND et Coll. (88)).

Le taux sérique de cette enzyme est parallèle au renouvellement des cellules primitives. Le taux de L.D.H. est élevé dans les cas d'A.S.I.A. (53), le déficit en acide folique est si habituel dans la myélofibrose (CHANARIN et Coll. (85), FORSHAW et Coll. (89), HOFFBRAND et Coll. (90)), qu'il est probable que tous les sujets porteurs de cette affection sont justiciables d'une thérapeutique folique.

Le déficit en acide folique et anémie à mégalo blastes ont été décrits dans les carcinomes (CIRDWOOD (91), (92), BERTINO et Coll. (93), MAGNUS (94), RAMA-REO et Coll. (95)), les réticuloses (CHANARIN et Coll. (85), WATERS (96), ROSE (97)), la leucémie chronique (SWENDSEID et Coll. (98), WATERS (96)), la myélomatose (HOFFBRAND et Coll. (99)).

Les observations suggèrent que dans ces affections les besoins en acide folique peuvent être 3 à 10 fois supérieurs à la normale.

3) - Etude de la Pyridoxine :

On a pensé devant l'efficacité du traitement par la pyridoxine dans un certain nombre de cas, qu'il pouvait exister une carence en vitamine B6.

L'augmentation de l'excrétion de l'acide xanthurinique après charge en tryptophane fut utilisé comme test de déficit en pyridoxine (60, 61, 62, 30, 8).

Le pourcentage de tests anormaux est légèrement plus élevé dans les A.S. secondaires et le pourcentage de réponse à la thérapeutique aussi.

Il n'existe pas de preuves directes de déficit en vitamine B6 dans les A.S. primaires.

Les malades n'ont pas de signe de déficit en B6 c'est-à-dire glossite, dermatose, neuropathie.

Le dosage de Phosphate de pyridoxal du sérum a été pratiqué en particulier par MINES et GRASSO (1970)

et il n'a pas permis de mettre en évidence de déficit en B₆ ni de corrélation entre un taux bas de PLP et l'activité thérapeutique du Phosphate de Pyridoxal.

Le dosage de la forme pyridoxal phosphate de la vitamine dans le sérum (65) associée à l'excrétion d'acide 4 pyridoxinique pourrait permettre des investigations aboutissant à des conclusions sur le métabolisme cellulaire de la vitamine.

C - ANOMALIES DE SYNTHÈSE DE L'HEMOGLOBINE :

=====

Depuis la description des anémies sidéroblastiques, les différents auteurs ont soupçonné, dans les formes idiopathiques, l'existence d'une anomalie de synthèse de l'hémoglobine et particulièrement de l'hème (66).

Les arguments en faveur de cette hypothèse sont multiples (76).

- 1) - L'hypochromie, habituelle, tout au moins dans une certaine population érythrocytaire, contraste avec l'hypersidérémie et la surabondance de Fer non hémique dans l'érythroblaste.
- 2) - L'incorporation globulaire du Fer 59 injecté par voie veineuse est anormale à la fois quantitative-ment et qualitativement : elle est insuffisante et surtout elle est retardée, ce qui témoigne plus d'une dysérythropoïèse que d'une perturbation de la synthèse de l'hème (23, 30).
- 3) - Des anomalies des taux des porphyrines globulaires libres sont habituellement constatées : ceux-ci sont souvent élevés (16).

On constate dans l'Anémie sidéroblastique idiopathique héréditaire (A.S.I.H.) une augmentation du taux de la coproporphyrine globulaire libre (C.P.), avec des taux de protoporphyrine (P.P.) normaux ou abaissés (65, 16), et dans l'A.S.I.A., une augmentation du taux C.P. et surtout P.P. (69).

Cependant pour d'autres (8), on retrouve dans l'A.S.I.A. des taux augmentés de C.P. et variables de P.P. Ces faits ont conduit certains auteurs (70) à évoquer un blocage métabolique dans le premier cas entre C.P. et P.P., dans le second cas entre P.P. et hème au niveau de l'hème synthétase. Mais il faut reconnaître que ces anomalies sont inconstantes, variables non spécifiques (23, 8, 30) elles ne témoignent donc pas obli-

gatoirement d'un blocage métabolique à un niveau précis, mais sont peut être seulement la conséquence d'abord de l'hyperplasie érythroblastique et d'autre part, d'anomalies variables de la synthèse de l'hémoglobine. LICHTMAN et FELDMAN (71) envisagent comme bien d'autres (72, 73), qu'au cours du saturnisme l'augmentation du taux érythrocytaire de la P.P., observée malgré l'inhibition de toutes les étapes de la synthèse porphyrique par le plomb, s'explique par l'utilisation du pigment pour la synthèse de l'hémoglobine.

Comme une insuffisance extrêmement légère de l'hémoglobinogénèse, voire non décelable par nos moyens d'investigation actuels, permet une accumulation très nette de la P.P. - à cause du taux normalement très faible de ce dernier pigment dans les hématies - l'utilisation défectueuse l'emporte sur les conséquences de l'inhibition de la synthèse porphyrique.

- 4) - Un argument indirect provient de la localisation du fer en excès au niveau des mitochondries (52), c'est-à-dire au siège cellulaire de l'activité de l'acide amino-levulinique synthétase (ALA synthétase) et de l'hème synthétase (74).
- 5) - Enfin le saturnisme réalise expérimentalement et chez l'homme, des anomalies hématologiques proches de celles de l'A.S.I. (71, 68) et le plomb inhibe l'activité de l'hème synthétase in vitro (75).

Plusieurs auteurs ont donc essayé de faire la preuve d'une telle perturbation de la synthèse de l'hème dans l'A.S.I. en utilisant diverses techniques. Dans l'A.S.I.H. les résultats obtenus sont contradictoires :

MALLARME et Coll. (77), obtiennent in vitro une incorporation importante de la glycine CI4 dans la P.P. et de l'ALA CI4 dans l'hémoglobine, ce qui contraste avec les difficultés de synthèse de l'hémoglobine in vivo.

HELLER (78), après administration à un malade de glycine CI4, constate au contraire in vivo une synthèse normale de l'hème, et une synthèse diminuée de la globine surtout chez les érythroblastes jeunes. Cette anomalie ne semble avoir été décrite que par cet auteur. Elle poserait à nouveau le problème de l'identité de l'A.S.I.H. et de la thalassémie.

Dans l'A.S.I.A., les travaux semblent plus concordants STEINER, BALDINI et DAMESCHECK (79) trouvent dans 3 cas une diminution nette de l'activité de l'ALA déshydrase et de l'hème synthétase, avec des baisses comparables (mais plus marquées pour l'ALA déshydrase), dans 4 cas de syndrome de DI GUGLIELMO, et aussi une diminution très importante de l'activité des deux enzymes dans 4 cas de thalassémie.

LEE CARTWRIGHT et WINTROBE (80) mettant à incubé un hémolysat et de l'ALA, obtiennent une synthèse normale jusqu'à la Protoporphyrine. Le traitement par la vitamine B6 entraînant une augmentation très importante du taux de la protoporphyrine sans amélioration de l'anémie (fait également rapporté par BOTTOMLEY (81)), ces auteurs pensent que l'anomalie en cause dans l'A.S.I.A. est un trouble de l'hème synthétase plus ou moins associé à une diminution de l'ALA synthétase; mais ils n'excluent pas la possibilité d'une diminution de synthèse de la globine, ou d'une anomalie du métabolisme du fer, le rendant à l'intérieur de la cellule indisponible pour la synthèse de l'hème (18).

L'accumulation intra-cellulaire de fer pourrait elle-même être responsable d'une inhibition de la synthèse de l'hème (82, 83).

Etudiant l'hème synthétase isolée du sang de poulet, PALINA CARLOS (76) a observé qu'en présence de 0,5 mMol / ml de protoporphyrine, l'incorporation maximum de fer 59 était observée pour des concentrations totales de fer variant entre 0,17 et 0,24 mMol/ml. L'incorporation était nettement abaissée pour des concentrations de fer supérieures ou inférieures à ces taux.

Cet effet inhibiteur du fer à concentration excessive sur la synthèse de l'hème n'est cependant pas retrouvé par tous les auteurs (84).

LEE et Coll. insistent cependant sur la difficulté qu'il y a à démontrer chez l'homme de telles anomalies de la synthèse de l'hème dans le sang périphérique : les hématies circulantes sont dépourvues de l'équipement enzymatique nécessaire à cette synthèse.

Par ailleurs, les expériences d'incorporation de glycine ¹⁴C in vivo, sont rarement possibles chez l'homme.

Des études de synthèse d'hémoglobine dans les érythroblastes médullaires incubés in vitro, ont été effectuées depuis MORELL, SAVOIE et LONDON (100), d'abord chez l'animal intoxiqué par le plomb puis chez l'homme.

BOUSSER (J) GAJDOS A. et Coll. ont étudié l'incorporation de la glycine ¹⁴C dans l'hème et la globine des érythroblastes médullaires in vitro chez 5 malades atteints d'A.S.I.A. Dans les 5 cas d'A.S.I.A. il existe une baisse significative du rapport activité spécifique Hème/globine ($p < 0,001$).

Cette baisse du rapport des activités hème/globine est franche (se situant autour ou au-dessous de 0,50).

La synthèse de la globine semblant pratiquement normale, il s'agit donc d'une diminution sensible de la synthèse de l'hème.

Cela confirme l'hypothèse avancée par de nombreux auteurs, et notamment par GOLDBERG qui utilisent le terme de "dyshémopoïèse" dans l'A.S.I.A. (66).

Le contraste entre la diminution de synthèse de l'hème et l'absence d'hypochromie franche dans l'A.S.I.A. (12, 8, 30).

Il y a dans cette affection une anémie dimorphe avec double population normo et hypochrome (101, 102); mais la concentration globulaire moyenne en hémoglobine et le rapport hème/globine étant tous deux des valeurs statistiques moyenne portant sur l'ensemble des clones érythrocytaires, devraient donner des résultats parallèles.

Pour expliquer cette discordance, l'hypothèse la plus satisfaisante consiste à admettre qu'un grand nombre des érythroblastes ainsi étudiés restent improductifs in vivo : seuls parviendraient à maturité ceux dans lesquels la dyshémopoïèse ne serait pas trop importante, les autres subissant une lyse précoce intramédullaire.

Une telle lyse précoce a été affirmée par de nombreux auteurs (69, 102, 87) et expliquerait la dysérythropoïèse mise en évidence par les épreuves ferocinétiques (23, 30, 45).

La dyshémopoïèse serait donc responsable de la dysérythropoïèse dans l'A.S.I.A.

Il est intéressant de remarquer que 2 cas sur 3 de saturnisme où l'incorporation de la glycine CI4 dans l'hème sont comparables à ceux constatés dans l'A.S.I.A. De même une étude sur l'excrétion urinaire d'acide aminolévulinique en cas d'intoxication par le plomb a montré l'augmentation de cette élimination (103). Ces constatations suggèrent que l'inhibition de la synthèse de l'hème par le plomb consiste en une interception du métabolisme normal de l'acide aminolévulinique.

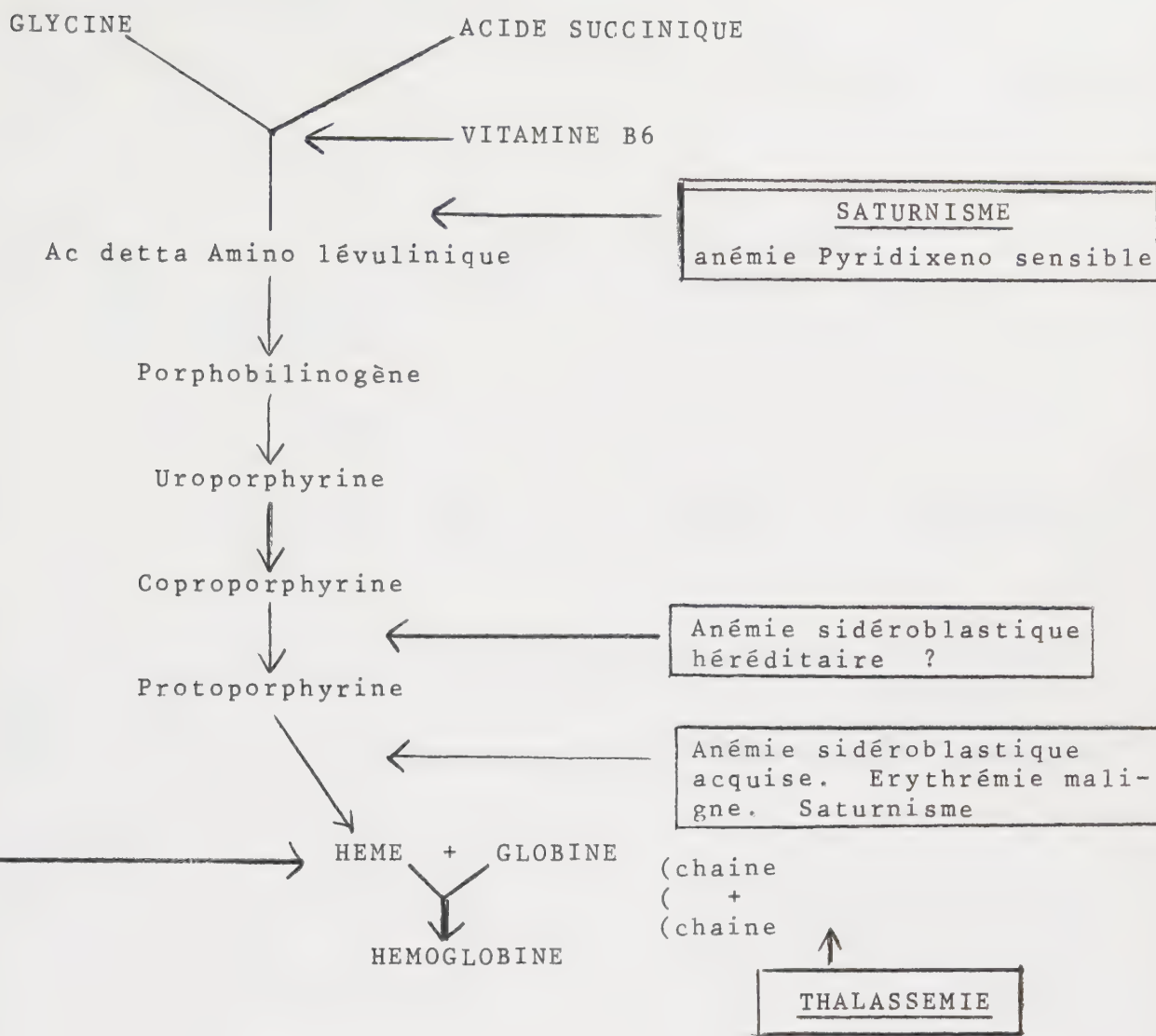
HEILMEYER détermina in vitro l'incorporation d'ALA dans l'uro et la coproporphyrine avec et sans addition de phosphate de pyridoxal dans 3 cas d'A.S.I. (104, 105).

Une augmentation significative 10 à 24 % dans l'incorporation d'ALA en présence de phosphate de pyridoxal apparaît exclusivement dans les cellules des malades présentant une réponse hématologique à la pyridoxine.

VAVRA et POFF (106) ont étudié les différentes étapes entre ALA et l'hème des réticulocytes chez 10 malades atteints d'anémie sidéroblastique, n'ont pas trouvé de déficit enzymatique. WALTRICK et Coll. (107) utilisant la moelle de 3 cas d'A.R.S. ont découvert une quantité moins grande de glycine CI4 que de valine CI4 incorporée dans les érythroblastes et interprété ceci comme une indication du déficit de la synthèse de l'hème.

L'existence d'une anomalie de synthèse semble être acquise, le niveau du défaut reste incertain.

Un autre élément caractéristique est la perturbation du métabolisme du fer.



ZITTOUN

SIDEROBLASTES et A.SIDEROBLASTIQUES

GH de France Tome 75 N° 14 1968

METABOLISME DU FER

=====

I - DOSAGE DU FER SERIQUE ET DE LA CAPACITE DE FIXATION DU ===== SERUM DANS LES A.S. =====

L'hypersidérémie est présente dans la majorité des cas.

Les normales du fer sérique sont résumées dans un tableau (J.C. DREYFUS et G. CHAPIRA et F. CHAPIRA (108)).

Origines des résultats en g/100 ml	<u>Hommes</u>		<u>Femmes</u>	
	moyenne	+ 2 σ	moyenne	+ 2 σ
Valeurs normales de la littérature	129	193	110	168
Valeurs normales (108)	134	185	123	179

Le fer est transporté dans le plasma par la sidérophiline ou transferrine.

A son taux plasmatique habituel (0,25 à 0,30g/100 ml) la transferrine est capable de fixer 300 à 350 g de fer.

La quantité de fer qu'un sérum est capable de fixer (additionner à la quantité qu'il contient), est sa capacité latente de fixation.

La quantité totale de fer qu'il peut fixer (capacité latente + fer du sérum) est la capacité totale de fixation.

Le coefficient de saturation est :

Fer sérique

Capacité totale de fixation

Ce coefficient est normalement à 0,35 - 0,40. Il est franchement anormal lorsqu'il dépasse 0,60.

La capacité latente est très diminuée, ou même nulle dans l'A.S.

Le coefficient de saturation dépasse 0,8 et atteint quelquefois 1.

Dans les A.S.I., le fer sérique est augmenté avant toute transfusion (6, 7, 8, 9, II, I2, I4, I7, I9, 2I, 22, 23, 28, 30, 64, 67).

Cette hypersidérémie s'accompagne d'une augmentation du coefficient de saturation et d'une diminution de la capacité latente de la sidérophiline.

L'hypersidérémie fait partie de la définition de l'anémie sidéroblastique idiopathique, souvent appelée hypochrome hypersidérémique dans sa forme héréditaire, et normochrome hypersidérémique dans sa forme acquise.

2 - FER PLASMATIQUE

=====

Le fer est transporté dans le plasma lié à la sidérophiline. Chaque molécule de transferrine est capable de complexer 2 atomes du métal à l'état ferrique.

Le renouvellement plasmatique dans les circonstances normales est assez rapide, le fer qui quitte le plasma est repris par la moelle, ou mis en réserve.

En utilisant de la transferrine cristalline marquée par de l'iode I3I, le fer étant du fer 59, J.H.KATZ et J.H.JANDL (49) obtiennent des résultats analysés selon la méthode de Sterling. Il apparaît que le pool total de transferrine échangeable est d'environ 0,3 g/Kg de poids, 56 à 62 % de celle-ci étant extravasculaire.

Etudes in vitro :

Nous avons déjà vu que les cellules matures de la lignée rouge n'incorporent pas autant le fer de la transferrine que les cellules immatures.

Il apparaît que les réticulocytes ont une affinité 100 fois supérieure aux hématies matures pour la transferrine.

Il apparaît que durant le processus de transfert la sidérophiline reste à la surface du réticulocyte, cependant que la plus grande partie du fer entre dans la cellule où il est incorporé à l'hémoglobine ou à ses précurseurs.

Le fer non lié à la transferrine est rapidement capté par les cellules matures ou immatures de la lignée rouge.

Quand l'absorption dans l'intestin grêle est rapide, la liaison avec la transferrine dans le sang portal peut être incomplète du fait de la saturation élevée atteinte rapidement.

Dans de telles circonstances le fer lié inutilement aux protéines autres que la transferrine peut se déposer au niveau du foie (IIO).

Erythropoïèse et fer radioactif (III) :

Le fer de l'organisme est essentiellement destiné à la synthèse de l'hémoglobine, celle-ci contenant 65 % du fer total de l'organisme et se renouvelant à un taux plus rapide que le fer des organes de stockage (30 % de fer) et de myoglobine (3 à 5 % du fer total).

Méthodes :

On utilise essentiellement le fer 59. La dose habituelle injectée est de 1 microcurie pour 3 Kg de poids. Il est habituel d'associer à cette méthode l'étude de la durée de vie des hématies marquées au chrome 51.

Résultats :

1) Mesure du volume plasmatique :

Le volume plasmatique en millilitre est le quotient de l'activité injectée par l'activité présente dans 1 ml de plasma au temps initial. On peut alors facilement calculer le volume sanguin total connaissant l'hématocrite.

2) Courbe de décroissance plasmatique et pourcentage d'incorporation globulaire :

La première partie de la courbe de décroissance plasmatique du fer peut être assimilée à une exponentielle. Sa période varie chez les sujets normaux entre 70 et 110 minutes. Cependant, lorsqu'on poursuit plus longtemps la mesure, la courbe s'infléchit et l'analyse mathématique permet de la décomposer en plusieurs exponentielles.

3 - ETUDE DE L'ABSORPTION DU FER : =====

A) - Epreuve de l'Absorption oral de fer (I08) (absorption d'un sel ferreux 3 ou 4 mg/Kg).

Chez l'individu normal la courbe est croissante et atteint 300 μ g après 4 heures. Elle revient ensuite au taux initial en 10 heures environ.

Chez les patients atteints d'hémochromatose ou d'anémie sidéroblastique, la courbe reste plate et ne montre aucun accroissement.

Ce fait est interprété non pas comme une absence d'absorption, mais on admet que le fer absorbé ne rencontrant pas de sidérophiline libre passe immédiatement dans les tissus.

Cette méthode d'étude pêche sur 3 points (I58) :

- erreurs importantes d'au moins 10 % dans le dosage du fer.
- présence de calcium et de phosphore interférant avec l'analyse des ingesta et des excréta.
- perte de fer avec des selles amenant à estimer l'absorption de façon excessive.

Elle a été abandonnée au profit des méthodes isotopiques.

B) - Epreuve de l'absorption de fer radioactif (2I, I08).

Méthodes de mesure (I59) :

La technique utilisée est la suivante :

chez un sujet de 60 Kg, 30 mg de sulfate ferreux, 5 microcuries de Fer 59 (cl 3 Fe) et 100 mg d'Acide Ascorbique dans un verre d'eau.

Trois conditions sont nécessaires :

- des témoins de la quantité de fer ingéré doivent être gardés.
- le sujet doit être à jeun 3 heures après l'ingestion. L'ingestion du matériel marqué doit être complétée et le verre utilisé doit être rincé.
- il faut avoir testé un certain nombre de sujets normaux d'âges différents.

Méthodes de mesure :

- a - Différence entre l'activité ingérée et l'activité excrétée.

On mesure l'activité excrétée dans les selles, au moins 5 jours de suite.

- Méthode utilisant la totalité des selles émises : mesure de l'activité excrétée dans les selles.

- Méthode du double marquage isotopique. L'isotope à étudier est mélangé à un indicateur non absorbé : la mesure du rapport des deux activités dans la potion d'ingestion et dans les excréta permet le calcul du taux d'absorption. L'isotope utilisé est le baryum I33 dont l'émission gamma est discriminable de celle du fer. La non ingestion a été vérifiée chez le rat. Le patient recueille ses selles dans IO à I2 tubes. On détermine l'activité ingérée sur les pics d'activité choisis pour le Fer 59 et le Ba I33. On calcule le rapport Fer/Baryum à l'entrée et à la sortie.

Si le rapport Fe/Ba n'est pas le même dans chaque tube de selles, on additionne l'activité en fer de tous les tubes et l'activité en baryum dans tous les tubes et on fait le rapport.

b - Utilisation globulaire du fer ingéré .

Si on connaît le taux d'incorporation du fer radioactif injecté dans le plasma et si on mesure simultanément le taux d'incorporation du fer ingéré, on peut calculer la quantité absorbée. Cette épreuve est longue, elle doit se prolonger au moins 15 jours.

Elle est inutilisable dans les insuffisances médullaires où l'incorporation globulaire du fer injecté par voie veineuse est basse.

Valeurs normales 15 à 35 %.

c - Comptage global du Patient (Chodos et Coll. Finch et Finch).

L'utilisation du "whole Body counting" permet une mesure facile de l'absorption.

Le comptage se fait 2 heures après la prise de l'isotope, puis IO jours après, quand toute l'activité non absorbée est supposée avoir disparu.

Si on mesure régulièrement chaque deux jours, l'activité de l'organisme, on peut déterminer une courbe qui peut renseigner sur la cinétique de l'absorption dans les états pathologiques.

L'usage de la caméra de positrons et du Fe59 permet de suivre le transit du fer et de visualiser le fer qui se fixe dans la partie haute de l'intestin et qui n'est absorbé que lentement.

ABSORPTION DIGESTIVE DU FER 59 DANS LES A.S.
(étude par la méthode de comptage global externe)

AUTEURS	Nombre de Malades	Absorption N. ou basse	Absorption augmentée	% de l'absorption lorsqu'elle est augmentée.
VERLOOP *	2	I	I	54 %
BRAIN	II	IO	I	85 %
PRICE	I		I	69 %
CROSBY	I		I	35 %
POLLYCOVE	8		8	?
Cas personnels	2		2	56 et 78 %

* Etude par double marquage isotopique.

RESULTATS CHEZ NOS MALADES :

a - Résultats des isotopes

- M.G

Octobre 1963 (Professeur Agrégé FERNANDEZ)

Volume plasmatique 2.700 ml
Volume globulaire 890 ml
Volume total 3.590 ml

Période du Fer plasmatique : 49 mn 30 sec.
(N = 60 à 120 mn)

Vitesse de renouvellement du Fer plasmatique 164 mg/24 H.
(N = 30 mg/24 H.)

Coefficient d'utilisation globulaire 20 %
(N = 75 à 85 %)

Vitesse d'utilisation des globules rouges : 5 jours
(N. 3 J.)

Octobre 1965 (Professeur NAJEAN)

Volume plasmatique 2.565 ml
Volume globulaire 925 ml
Volume total 3.490 ml

Stabilité au cours de l'épreuve chute de 2,5 % de l'hématocrite en 14 jours.

Cinétique du fer

Décroissance plasmatique = deux couches caponentielles dont la lère est extrêmement rapide

Incorporation globulaire 15 % vitesse très ralentie

Compartiment intermédiaire du métabolisme du Fer très augmenté

Taux d'hémoglobine réellement synthétisée par jour :

3,6 g 0,055 g/Kg/J. N = 0,07 à 0,1

1,02 g/l/J. N = 1 à 1,4

Hémolyse calculée périphérique 1,8 %

(N = 0,85 %/J.)

Mouvement vers les réserves 1,06 mg/Kg/J.

(N = 0,70 mg/Kg/J.)

Réserves totales labiles environ 3.500 mg

(N = 4.500 mg)

L'interprétation des décomptes externes

OS : fixation normale mais libération lente et incomplète

accumulation progressive et très marquée du radio-fer dans le foie.

Mai 1970

Fer sérique 350 µg/100 ml

Incorporation du fer est très nettement ralentie dans les globules rouges, inférieure à 60 % le 13ème jour.

Taux d'absorption digestive 78 %.

- Mme EN. (Professeur Agrégé FERNANDEZ)

Fer sérique 207 µg/100 ml

Compartiment labile échangeable 3 mg/Kg

(N = 0,07 à 0,57)

Compartiment du fer plasmatique 0,11 mg/Kg

(N = 0,046 à 0,063)

Hémoglobine synthétisée par 24 H. 0,17 g/Kg

(N = 0,11 à 0,5)

Mouvement du fer vers les réserves 0,66 mg/Kg/J.

(N = 0,03 à 0,16)

Pourcentage d'incorporation globulaire 48 %

(N = 75 à 86)

Taux d'absorption du Fer : 56 %.

Conclusion : Il existe donc un taux d'absorption élevé bien que le fer plasmatique soit très haut, que le stock de fer soit considérable. Il est à noter la

grande rapidité du turn over plasmatique, l'importance des mouvements vers les réserves et enfin témoignant de l'érythropoïèse inefficace la faible incorporation globulaire.

b - Biopsie du grêle (Professeur Agrégé CATTAN)

Mme G.

L'absence totale de fer colorable sur tous les fragments de muqueuse du grêle prélevés chez cette malade contraste :

- 1) avec la quasi constance de l'abondance du fer colorable macrophagique villositaire chez les sujets polytransfusés et ne saignant pas (D. CATTAN 1966, ASTALDI 1966) (I60, I61, I62).
- 2) avec l'importance de la surcharge martiale prouvée par la biologie, l'isotopie et l'étude de la biopsie hépatique.

C) - Régulation de l'absorption martiale (D. CATTAN (163)).

L'organisme est incapable de se débarrasser de façon souple et efficace d'un surplus martial : la régulation des entrées occupe une place centrale dans le métabolisme du fer.

L'absorption du fer alimentaire est limitée et dépend des besoins de l'organisme, c'est-à-dire avant tout des besoins de l'hématopoïèse. A l'état normal, la quantité de fer alimentaire absorbée chaque jour compense la quantité perdue. L'élimination du fer est, en moyenne, chez l'homme, de 1 mg par jour; cette élimination se fait par les urines, la sueur, la desquamation cutanée, les selles (desquamation de l'épithélium intestinal, fuite insensible d'hématies dans la lumière et peut être exsorption plasmatique). Ces éliminations, en quelque sorte obligatoires, varient relativement peu en fonction de la teneur martiale de l'organisme. Il convient d'y ajouter les pertes de fer entraînées par le flux menstruel, les besoins de la croissance, de la grossesse. Les besoins en fer sont donc variables selon l'âge, le sexe, et ont été établis comme suit chez l'homme : de 0,5 à 1 mg; la femme en période d'activité génitale : de 1 à 2 mg; la femme enceinte : de 1,5 à 2,5 mg; l'enfant : 1 mg; les filles entre 12 et 15 ans : de 1 à 2,5 mg/24 heures.

La quantité de fer apportée quotidiennement par la ration alimentaire dépasse largement ces besoins. L'ingestion de fer varie selon les pays entre 10 et 30 mg; entre 12 et 18 mg pour un régime moyen de type européen.

A cette quantité vient s'ajouter, et de façon parfois non négligeable, le fer provenant des instruments de cuisine.

Un ensemble de facteurs, indépendants des besoins de l'organisme, contribue déjà, à la phase de la digestion, à restreindre la quantité de fer utilisable. C'est ainsi que le métal est extrait avec un bonheur variable des différents aliments; les phosphates, les phytates forment avec le fer des complexes inabsorbables; l'acidité gastrique, bien que non indispensable, facilite l'absorption en réduisant le fer alimentaire; l'acide ascorbique agit sans doute pour une part de la même façon; à l'inverse, le fer oxydé à l'état ferrique forme rapidement des complexes avec de nombreuses substances et devient moins utilisable que le fer ferreux. La transformation du fer ferreux en fer ferrique survient dans un environnement alcalin tel que celui qu'amènent les sécrétions bilio-pancréatiques et de nombreux faits ont été présentés, qui suggèrent que l'extrait pancréatique, et vraisemblablement la sécrétion pancréatique elle-même, exercent un effet dépresseur sur l'absorption du fer.

La plupart de ces facteurs chimiques tendent ainsi à limiter le temps pendant lequel le fer alimentaire reste à la disposition de la muqueuse duodénale, et par là même accroissent l'importance des facteurs de la régulation de l'absorption proprement dite.

La régulation de l'absorption martiale s'effectue dans les villosités du grêle supérieur et s'exerce sur la petite quantité de fer alimentaire qui reste utilisable à l'issue de la digestion. L'existence de cette régulation est indiscutable, précise, remarquablement adaptée aux besoins. Son absence révèle son utilité. Malgré ses stocks excédentaires, une hématopoïèse normale et satisfaite, l'homme atteint d'hémochromatose idiopathique continue d'absorber 2 à 4 mg de fer par jour, ce qui entraîne au bout d'un certain nombre d'années, des lésions polyviscérales difficilement réversibles.

Malgré le nombre de travaux qui lui ont été consacrés, le processus intime de la régulation de l'absorption martiale reste inconnu.

I - LE "BLOCK MUQUEUX"

=====

Le chien rendu anémique par des saignées, absorbe davantage le fer radio-actif que le chien normal. Cette hyper-absorption diminue lorsqu'une dose de fer est administrée per os avant le traceur. HAHN et Coll. (I64) suggèrent que le fer présent dans l'épithélium de la muqueuse duodénale, vraisemblablement sous forme de ferritine, limite l'entrée ultérieure du métal. La mise en évidence de ferritine dans la muqueuse duodénale du cobaye conduisit GRANICK (I65), à la suite de HAHN, à attribuer la limitation de l'absorption du fer à un processus de saturation de la cellule épithéliale par le fer alimentaire. Saturée, la cellule bloquée refuserait l'accès au fer alimentaire : c'est la théorie du block muqueux. Le mécanisme postulé par GRANICK est le suivant :

- 1) Stockage de ce fer sous forme de ferritine (combinaison d'hydroxyde ferrique et d'une protéine, l'apoferritine de poids moléculaire voisin de 350 000);
- 2) Etablissement dans chaque cellule épithéliale, d'un équilibre dynamique entre le fer ferreux et le fer ferritinique;
- 3) Saturation de la cellule épithéliale par le seul fer ferreux;

- 4) Persistance de l'absorption tant que le taux de ferritine formée est trop bas pour que le fer ferreux puisse saturer la cellule;
- 5) Libération intra-cellulaire du fer ferritinique sous forme de fer ferreux chaque fois que celui-ci est sollicité par l'abaissement du fer plasmatique.

En bref, pour GRANICK, le phénomène essentiel est un blocage de la captation du fer par la cellule épithéliale dû à la saturation de cette cellule par le fer alimentaire. La livraison du fer cellulaire au plasma, susceptible de désaturer la cellule, ne dépend que du taux du fer sérique.

II - LES TRAVAUX DES ISOTOPISTES

=====

Les travaux isotopiques menés à bien, tant chez l'homme que chez l'animal, depuis 1946, ont établi l'importance respective des facteurs qui influent au premier chef sur l'absorption (hématopoïèse, stock martial de l'organisme, stock martial intestinal), et ont montré l'existence de deux étapes dans l'absorption : captation du fer par la muqueuse, transfert au plasma.

La quantité de fer alimentaire définitivement absorbée dépend moins de l'état des stocks de l'organisme que de l'intensité de l'hématopoïèse. C'est ainsi que l'absorption du fer augmente en cas d'hémolyse expérimentale, malgré un stock martial normal, qu'elle augmente après saignée, malgré la constitution préalable d'un stock excessif, qu'elle n'augmente pas après l'amputation du stock que réalise l'hépectomie partielle, mais qu'elle s'élève après retrait par saignée d'une quantité de fer équivalente. L'importance de l'hématopoïèse est montrée d'autre part par la diminution de l'absorption après transfusion ou irradiation qui dépriment l'activité médullaire, par l'augmentation de l'absorption lors des séjours en haute altitude qui déclenchent une polyglobulie. L'absorption du fer chute brusquement une fois la cause de la polyglobulie supprimée, mais la stimulation de l'hématopoïèse que réalise la saignée n'entraîne une augmentation de l'absorption qu'après un temps mort de quelques jours.

Le stock martial intestinal influe profondément sur l'absorption définitive. Les expériences de CONRAD, WEINTRAUB et CROSBY (1966) ont montré que la quantité de fer absorbée varie en sens inverse de la teneur en fer de la paroi de l'intestin.

A la suite d'une saignée importante, une augmentation de l'absorption est notée parallèlement à une diminution de la teneur en fer de l'intestin. A l'inverse, après une injection parentérale de fer, la diminution de l'absorption devient très importante lorsque la concentration maximale du fer injecté dans les tissus intestinaux est atteinte.

L'absorption définitive du fer alimentaire se déroule en deux étapes : captation par la muqueuse, transfert au plasma. Ces deux étapes correspondraient à des phénomènes actifs, énergico-dépendants. Ces deux étapes, mais plus particulièrement la seconde, sont sous la dépendance des besoins en fer de l'organisme.

L'importance de la captation dépend bien des besoins : la radio-activité fécale après ingestion de fer radio-actif diffère chez le sujet normal, le sujet carencé, le sujet surchargé artificiellement. L'importance de la captation dépend dans une certaine mesure de la teneur en fer de la muqueuse intestinale; cependant, même si le stock martial intestinal est élevé, la captation ne peut être totalement inhibée. La muqueuse ne peut être saturée : le block muqueux au sens strict n'existe pas; c'est ainsi par exemple, que si l'on fait varier la quantité de fer ingéré de 0,01 à 300 mg, la proportion de fer prise par la muqueuse (calculée à partir de la radio-activité fécale) diminue, mais sa quantité augmente.

Le transfert au plasma du fer contenu dans la paroi de l'intestin semble actuellement l'étape la plus importante dans la mesure où il est plus lent moins élevé que la captation, dans la mesure où il est davantage influencé par les besoins de l'organisme.

Les résultats discutés ou de signification discutée se rassemblent autour des questions essentielles que l'on peut formuler ainsi :

- Quelle est, et comment agit l'information qui renseigne la villosité sur l'état des besoins de l'hématopoïèse ?
- Quelles sont les relations existant entre transfert et captation ?

Libération du fer intestinal au plasma selon le taux du fer sérique, diminution du stock épithélial, augmentation de la captation, telle est la séquence proposée par GRANICK, l'hypothèse la plus simple; trouve-t-elle confirmation ?

Le rôle du fer sérique et du taux de saturation de la sidérophiline dans le transfert plasmatique du fer intestinal est très discuté. Défendu par LAURELL, admis par GRANICK, il a été démontré d'une façon élégante quoique partiellement discutée par SOLVELL et HALLSBERG; la saturation de la sidérophiline diminue le transfert plasmatique, l'injection intra-veineuse de sidérophiline libre l'augmente. Mais CROSBY, WHEBY dénie tout rôle au taux de saturation de la protéine vectrice, tout au moins dans la phase rapide de l'absorption qui, dans les deux à quatre heures de l'absorption qui suivent l'apport martial, transfère au plasma 80 % de la quantité de fer qui sera définitivement absorbée. En effet, saturée à 60 % ou complètement saturée, la sidérophiline se révèle incapable de s'opposer à l'absorption du fer alimentaire. Que la sidérophiline soit saturée ou qu'elle n'existe pas (atransferrinémie de HEILMEYER), le résultat est finalement le même : le fer alimentaire absorbé en excès est véhiculé dans la veine porte sous forme libre, non lié à la sidérophiline et comme tel est éminemment apte à se déposer dans les tissus nobles, en premier lieu ceux du foie. Le caractère anormal de telles conditions a été souligné. Néanmoins, cette conception des isotopistes anglo-saxons, selon laquelle la régulation de la phase rapide du transfert plasmatique du fer récemment absorbé est indépendante des conditions vasculaires villositaires au moment de l'absorption, vient de trouver sans doute un nouvel argument dans une étude récente de JACOBS, BOTHWELL et CHARLTON (1967), qui montre que la carence martiale établie par saignée ou régime pauvre en fer augmente in vivo le transfert plasmatique d'une dose unique orale malgré l'établissement artificiel d'une circulation mésentérique-portale libre d'hématies et de plasma. Ainsi pour les isotopistes anglo-saxons, la régulation de l'absorption du fer alimentaire est une fonction exclusive de la cellule épithéliale et indépendante des conditions vasculaires.

Mieux encore, il semble, d'après la conclusion des travaux de MANIS et SCHACHTER, effectués chez le rat, aussi bien in vivo qu'in vitro, que la quantité de fer stockée dans la muqueuse puisse inhiber, par un mécanisme non élucidé, le transfert plasmatique. Ce phénomène décrit sous le nom de processus de "self-inhibition" par MANIS et SCHACHTER (1968), n'a pas encore trouvé confirmation, ni explication.

L'histo-autoradiographie des villosités duodénales du rat faite après injection intra-veineuse d'une dose de fer ⁵⁹ incapable de saturer la sidérophiline, montre que les cellules épithéliales villositaires des animaux normaux et des animaux préalablement surchargés incorporent à leur naissance au fond des cryptes de Lieberkuhn une partie de la radio-activité injectée, radio-activité qu'elles conservent jusqu'à leur arrivée au sommet de la villosité, là où a lieu l'absorp-

tion au deuxième-troisième jour de leur vie, avant leur desquamation. Ce phénomène n'est pas constaté chez l'animal carencé.

Sur la base de ces constatations, il est postulé (CROSBY, 1965, WHEBY, 1966) que la capacité d'absorption de chaque cellule épithéliale est déterminée par la quantité de fer incorporée à sa naissance, et que cette quantité dépend exclusivement du taux du fer plasmatique qui traduirait à son tour de façon très fidèle l'intensité de l'hématopoïèse. Le fer incorporé, sans doute sous forme de ferritine, inhiberait dans une certaine mesure la captation du fer alimentaire par la cellule épithéliale, mais aussi grâce au phénomène décrit par MANIS et SCHACHTER chez le rat, déterminerait par un processus d'auto-inhibition l'importance du transfert plasmatique. En d'autres termes, la présence d'une petite quantité de ferritine dans chaque cellule épithéliale, ferritine visible chez l'homme grâce au microscope électronique sous forme de corps ferritinique (F. BODIES), permettrait aux cellules épithéliales de ne pas accepter le fer alimentaire, de ne pas le transférer au plasma. Son absence permettrait le libre passage du fer dans le plasma. La présence ou l'absence de ferritine dans chaque cellule, son abondance, dépendraient du taux du fer plasmatique au moment où elle a été formée. Ainsi, dans chaque villosité serait réalisée une mosaïque de cellules épithéliales ayant une avidité variable pour le fer. Cette mosaïque reflèterait d'une façon continue l'état des stocks de l'organisme; l'absorption a lieu au sommet de la villosité, ainsi s'expliquerait le retard séparant modification de la teneur martiale de l'organisme et modification de l'absorption. En cas d'hématopoïèse accrue, la quantité de fer incorporée, dépendant du fer sérique, sera faible, le transfert sera voisin de la captation, le stockage restera pauvre. En cas de surcharge, la quantité de fer initialement incorporée sera élevée, le transfert sera inhibé, la captation persistant dans une certaine mesure, le stockage s'élèvera, bloquant définitivement les processus de l'absorption. La desquamation épithéliale débarrassera alors la muqueuse du fer stocké et inutilisé.

Dans cette conception, le mécanisme régulateur de l'absorption est une fonction exclusive de la cellule épithéliale, il est indépendant de l'hématopoïèse, du taux de fer sérique, de la saturation de la sidérophiline "au moment précis" où a lieu l'absorption. Le mécanisme de l'inhibition du transfert par le fer de stockage reste mystérieux. L'avenir dira si la capacité qu'a la cellule épithéliale de la villosité duodénale d'incorporer à sa naissance une petite partie du fer radio-actif injecté par voie intra-veineuse, capacité qu'elle partage d'ailleurs avec d'autres cellules épithéliales et notamment celles de la peau et celles du tubule rénal proximal, peut supporter à elle seule le mécanisme parfaitement adapté de la régulation de l'absorption martiale.

III - LES TRAVAUX DES HISTOCHIMISTES

=====

Surtout, l'exclusivité et l'importance du rôle de la cellule épithéliale dans le stockage du fer et dans les mouvements du fer dans la muqueuse intestinale sont fortement mises en doute par les résultats des études histochimiques du fer colorable faites chez l'animal depuis la fin du siècle dernier et notamment en France par CHEVALLIER (171), CHAMPY, surtout MOURIQUAND (172), et poursuivies chez l'homme par Charles DEBRAY, D. CATTAN, Mme MARCHE et J.P. JORI (169-170), grâce aux biopsies per orales de la muqueuse du grêle. Ces résultats récemment assemblés sont les suivants :

- I - La quantité de fer colorable est variable d'une villosité duodénale à l'autre.
- 2 - Ce fer colorable siège avant tout dans les macrophages sous-épithéliaux et péri-capillaires du sommet du chorion villositaire. Le fer colorable épithélial, infiniment plus pauvre, n'est reconnu sur les lames que par de fines modifications de la mise au point de l'objectif et siège exclusivement dans les cellules épithéliales de l'apex villositaire. L'importance quantitative du stock martial macrophagique n'est correctement appréciée, chez l'homme, que par la coloration extemporanée d'un fragment de biopsie duodénale. L'étalement entre lame et lamelle d'un tel fragment montre que les macrophages accolorés et colorés forment au sommet des villosités les plus riches un épais croissant bleu immédiatement sous-jacent et parallèle à la membrane basale; ce croissant est sillonné et transpercé par des fines lumières capillaires vues de face et de profil. Ces capillaires cheminent dans la masse bleue et sont bourrés d'hématies. Le contact entre le fer et les globules rouges ne peut être plus étroit. L'étude des coupes les plus riches révèle un deuxième aspect de ces rapports vasculaires : le cytoplasme macrophagique fait hernie çà et là à l'intérieur même des lumières capillaires sous forme de soufflures parfaitement rondes, translucides, davantage colorées par la méthode de Turnbull à la périphérie qu'au centre et rattachées au reste du corps cellulaire péri-vasculaire par un collet d'une minceur extrême.
- 3 - Ce stock macrophagique en rapport très étroit avec les hématies, avec le plasma, peut être réduit aussi bien par saignée que par carence martiale orale chez l'animal. Il est beaucoup plus rarement constaté chez la femme avant la ménopause que chez l'homme.

Ce stock martial macrophagique peut être, d'autre part, enrichi par l'apport oral mais aussi et surtout par l'apport parentéral et notamment par la transfusion sanguine. L'importance de la surcharge macrophagique après transfusion dépend non seulement de la quantité de sang administrée, mais aussi de l'activité médullaire et de l'état du stock martial de l'organisme avant cette transfusion. Ainsi, comme les cellules de Küpffer, les splénocytes, les cellules réticulaires de la moelle osseuse, le macrophage villositaire paraît être le site d'une destruction intestinale des hématies, phénomène dont la réalité et l'importance relative ont d'autre part bien été révélées par l'étude de la radioactivité du fer de dépôt intestinal après transfusion d'hématies marquées au fer (Von EHRENSTEIN et LOCKNER (173)).

- 4 - Le stock macrophagique renseigne beaucoup mieux la villosité que le stock épithélial (dont on a souligné la pauvreté et l'inconstance) sur la satisfaction de l'hématopoïèse dans la mesure où, sauf exception pathologique, il semble évoluer parallèlement au stock des autres macrophages du système réticulo-endothélial. A cet égard, les faits apportés par MOURIQUAND dans le scorbut expérimental sont les plus intéressants. Dans le scorbut comme dans "l'inflammation", une augmentation très importante du fer des dépôts extra-érythroblastiques de la moelle osseuse apparaît. Que cette surcharge soit due à une incapacité dans laquelle se trouvent soudain les macrophages médullaires de céder normalement à la sidérophiline le fer qu'ils contiennent, ou qu'elle soit due à un passage direct et anormal du fer des érythroblastiques aux macrophages, de toute façon cette surcharge martiale macrophagique médullaire s'associe à une surcharge aussi intense des cellules de Küpffer, des splénocytes et des macrophages villositaires. Cet excès de fer apparaît simultanément dans tous les secteurs et contraste avec l'hyposidérémie et l'anémie hypochrome qui l'accompagne.
- 5 - Comme l'ont révélé les expériences de MOURIQUANT, l'avidité de la muqueuse pour le fer oral semble être inversement proportionnelle à la taille du stock macrophagique. L'avidité de la muqueuse pour le fer oral est d'autant plus grande que le stock macrophagique est faible, d'autant plus faible que le stock macrophagique est grand; en particulier après l'injection intra-péritonéale de fer dextran qui entraîne une surcharge macrophagique considérable de tout l'axe de la villosité, le stock épithélial est plus faible que normalement, et l'administration d'une dose orale supplémentaire de 50 mg de fer n'est alors suivie d'aucune des modifications épithéliales constatées

pour la même dose chez des animaux normaux et chez des animaux carencés préalablement et dont l'ampleur traduit l'avidité de la muqueuse.

- 6 - Le stock épithélial, infiniment plus pauvre, est indépendant chez l'homme du taux de la sidérémie; il est toujours totalement absent chez les sujets transfusés, il est normal ou même élevé chez les animaux carencés par saignées, varie en sens inverse du stock macrophagique, varie dans le même sens que l'importance de captation, est incapable de s'opposer à la captation et ne semble finalement traduire que le flux martial transvillositaire.
- 7 - La migration transépithéliale des macrophages chargés de fer ajoute ses effets à ceux de la desquamation épithéliale pour débarrasser la muqueuse du fer en excès et inutilisé. Cette migration histiocytaire transépithéliale, exagérée par toutes les surcharges, participe à l'excrétion martiale. Ses effets sont plus lents que ceux de la desquamation épithéliale, mais la quantité de fer en jeu est plus grande; ainsi chez l'homme, la surcharge épithéliale consécutive à l'administration de 220 mg de fer pendant quatre jours disparaît en moins de quatre jours, la surcharge macrophagique en plus d'une semaine. Chez le cobaye, les effets d'une surcharge orale de 10 mg par jour pendant 21 jours disparaissent de l'épithélium en moins de huit jours, l'axe conjonctif a une richesse de fer encore anormale au 56ème jour de la reprise d'un régime normal. Ainsi, à long terme et même pour les flux les plus intenses, seuls les macrophages gardent le souvenir des événements antérieurs. Le devenir du fer ainsi excrété dans la lumière est inconnu. Si les études isotopiques de TUBIANA et Collaborateurs montrent la possibilité d'une réabsorption, rien ne prouve que le fer concerné dans ces études soit un fer perdu dans la lumière avec les cellules de la muqueuse.
- 8 - Le caractère obligatoire de l'étape macrophagique pour une partie au moins du fer ingéré, quelle que soit la dose utilisée, la persistance de cette étape chez l'animal carencé, l'étroitesse des rapports vasculaires des macrophages donnent à ces cellules une place de choix dans la livraison du fer au plasma. D'autre part, la disparition progressive des macrophages chargés de fer après une surcharge, leur remplacement par des macrophages dépourvus de fer sont des phénomènes qui ne peuvent être expliqués seulement par la migration des premiers et la formation des seconds (LILLIE et GEER).

Ainsi, pour D. CATTAN et Coll., le macrophage de l'apex villositaire serait une plaque tournante du métabolisme martial local. Il serait le réceptacle de deux sortes de fer : le fer hémoglobinique provenant de la destruction de globules rouges âgés, le fer alimentaire; l'irrégularité de la répartition du fer d'un groupe villositaire à l'autre pourrait être expliquée aussi bien par l'hétérogénéité de l'imprégnation de la muqueuse duodénale par le bol alimentaire que par l'existence de shunts vasculaires dans la sous-muqueuse et dans la muqueuse qui donnent au réseau capillaire villositaire, dont on connaît la richesse, un fonctionnement alternatif. Ce stock macrophagique déterminerait d'une façon ou d'une autre l'avidité de la muqueuse pour le fer alimentaire; il renseignerait la villosité beaucoup mieux que le stock épithélial sur l'état des stocks de l'organisme dans son ensemble; l'intégration anatomique et fonctionnelle des macrophages villositaires parmi les autres macrophages du système réticulo-endothélial laisse supposer la libération du fer qu'il contient au plasma selon les besoins du couple sidérophiline globules rouges jeunes (érythroblastes dans la moelle, réticulocytes dans le sang), vingt quatre heures sur vingt quatre, c'est-à-dire de la même façon que les autres macrophages du système réticulo-endothélial. En cas d'hématopoïèse accrue, le macrophage sera davantage sollicité; l'entrée et l'utilisation du fer alimentaire seront facilitées. A l'inverse, la dépression de l'hématopoïèse se traduira par une augmentation momentanée du stock macrophagique intestinal d'origine hémoglobinique qui limitera non seulement la captation du fer oral, mais aussi, par un simple effet de concurrence, l'utilisation de la petite partie du fer alimentaire qui aura pu être captée.

La migration transépithéliale des macrophages villositaires, l'importance du flux sanguin de la muqueuse intestinale due à l'extrême richesse des capillaires villositaires rendraient le stock macrophagique, et donc la captation, particulièrement sensibles aux variations de la demande présentée par l'hématopoïèse.

Une conception analogue du rôle des macrophages villositaires dans la régulation de l'absorption martiale a été plus récemment proposée par ASTALDI et Coll. (160-174).

IV ==

Ainsi le fer qui vient de l'intérieur et qui se dépose dans la muqueuse intestinale jouerait un

grand rôle dans la régulation de l'absorption martiale. Les deux conceptions actuellement à l'étude diffèrent aussi bien sur l'origine, la localisation cellulaire et la mission de ce fer messager que sur l'importance à donner à la demande présentée au stock martial de la muqueuse par l'érythropoïèse. Les études histochimiques apportent des éléments incompatibles avec la conception épithéliale de CROSBY (175), de WHEBY (176) : elles attirent singulièrement l'attention sur le rôle des macrophages sous-épithéliaux et péricapillaires de la villosité duodénale et rendent souhaitable une analyse biochimique poussée dans des conditions dans lesquelles s'effectue normalement la libération au plasma du fer des réserves du système réticulo-endothélial. Les études isotopiques jusqu'ici effectuées se sont surtout attachées à étudier les mouvements du fer dans l'intestin dans les minutes qui suivent l'absorption; de nouvelles études portant sur les mouvements du fer intra-muqueux en dehors des périodes d'absorption digestive sont attendues.

EN RESUME,

Dans les anémies sidéroblastiques le fer sérique est augmenté avec un coefficient de saturation de la sidérophiline élevé.

L'excrétion du fer sous desferrioxamine est constamment augmentée.

La décroissance plasmatique du fer 59 est rapide.

La fixation osseuse est importante et précoce avec une libération lente et incomplète.

La fixation hépatique est également très marquée d'emblée et secondairement.

L'incorporation globulaire est basse et généralement très ralentie, l'incorporation 50 % n'est atteinte que 3,7 à 7,5 jours.

Le contraste entre la fixation osseuse rapide et importante, et la libération tardive avec incorporation globulaire basse et ralentie témoigne de l'importance de l'érythropoïèse inefficace.

Le mouvement vers les réserves est augmenté, ainsi que le volume des réserves labiles.

La persistance d'une absorption martiale normale ou élevée malgré des stocks excessifs et une hyper-sidérémie haute reste inexplicée. Cette persistance

d'une absorption martiale normale ou élevée malgré une sidérémie haute pourrait être un argument supplémentaire contre la conception de CROSBY si l'hypothèse d'une anomalie du fonctionnement de la cellule épithéliale villositaire dans ces affections pouvait être éliminée.

La constatation de l'absence de fer dans les macrophages villositaires de notre malade atteinte d'A.S.I.A. et d'hémosidérose est intéressante à plus d'un titre :

elle est à rapprocher de l'augmentation de la captation du fer par la muqueuse prouvée par la méthode de Najean, augmentation paradoxale, étant donné l'importance des stocks de l'organisme.

elle est également à rapprocher de l'érythropoïèse médullaire et du turn over du fer plasmatique.

E V O L U T I O N =====

I - HEMOCHROMATOSE : =====

Le perfectionnement des techniques immunologiques de groupage sanguin et les banques de sang ont rendu possible le traitement prolongé des malades atteints d'anémie réfractaire.

Les risques d'hépatite post-transfusionnelle et d'accidents d'isoimmunisation sont moindres et devraient disparaître, mais la répétition des transfusions augmente la fréquence de ces accidents.

Le risque le plus constant des transfusions répétées est l'hémochromatose.

Les transfusions multiples inondent inévitablement l'organisme de grande quantité de fer : un litre de sang apporte 0,40 à 0,50 g. de fer.

Une analyse des cas d'hémochromatose post-transfusionnelle (I26) confirme que la majorité des malades souffraient d'anémie réfractaire associée à une moelle érythroblastique et habituellement une érythropoïèse inefficace (I27, I28, I29).

A plusieurs occasions on détermina la quantité de fer contenue dans l'organisme à l'autopsie. On trouva plus de fer que la quantité de fer correspondant aux transfusions.

L'hypothèse, selon laquelle l'absorption orale du fer contribue au développement de l'hémochromatose post-transfusionnelle, est soutenue par le fait que l'on trouve des signes de sidérose chez les malades ayant une anémie réfractaire avant toute transfusion (I30, I27, I31).

Chez la deuxième de nos malades, il existe une hypersidérose hépatique modérée, alors que cette femme n'a jamais été transfusée et n'a pas reçu de traitement martial.

D'autres arguments proviennent des épreuves d'absorption digestive du fer qui prouvent une augmentation très importante de l'absorption.

L'apparition de l'hémochromatose est fréquente dans l'évolution des A.S., surtout dans le cas des A.S.I. héréditaire.

L'hépatomégalie est trouvée dans 68 % des cas dans la statistique de HERRIGAN et HARRIS, portant sur 62 cas, l'hémossidérose dans 95 %, fibrose dans 70 %, la splénomégalie dans 64 %, le diabète dans 37 %.

L'hémossidérose peut être trouvée en l'absence d'hépatomégalie.

La pigmentation cutanée est fréquente et précoce.

En accord avec l'hyperabsorption martiale et l'existence d'une surcharge martiale en l'absence de transfusions, les découvertes histologiques montrent de nombreuses similitudes avec celles observées dans l'hémochromatose idiopathique et dans les stades avancés de sidérose nutritionnelle chez les Bantous (I32, I33, I34).

La distribution topographique des pigments sidériques est décrite depuis qu'a été isolée la cirrhose pigmentaire.

Les hémochromatoses post-transfusionnelles d'acquisition plus récente ont permis d'analyser à nouveau les dépôts sidériques et de les comparer à ceux des hémochromatoses essentielles (I35). Les pigments sidériques peuvent infiltrer la plupart des éléments cellulaires du foie normaux ou pathologiques.

Les cellules hépatiques renferment l'hémossidémie en grande quantité; à un stade initial les pigments se présentent sous forme de fines granulations innombrables entourant le noyau. Puis les granulations se condensent et réalisent des blocs ferrugineux intracytoplasmiques. La cellule hépatique reste longtemps fonctionnellement valable mais à un stade plus avancé elle se détériore par suite d'altérations cytoplasmiques et nucléaires.

Les cellules de KÜPFER à un degré et avec une fréquence moindres que les cellules hépatiques participent aux surcharges sidériques. L'hémossidémie apparaît sous forme de granulations plus grossières, moins compactes, comme si le fer n'était pas aussi condensé que dans les cellules hépatiques; mais à un stade ultérieur, des blocs sidériques condensés, homogènes, allongés comme les éléments Küpfferiens apparaissent et semblent délimiter et isoler les sinusoides.

Les macrophages sont présents dans les sinusoides des espaces portes. Ils renferment également des enclaves ferrugineuses.

Les cellules des canaux biliaires portaux renferment parfois des pigments sidériques, les dépôts sidériques peuvent infiltrer n'importe quelle cellule de la glande hépatique.

Les cellules parenchymateuses, les cellules Küpfferiennes et les macrophages jouent un rôle majeur mais différent d'un cas à l'autre, dans l'installation de l'hépatosidérose : le fer peut enfin se trouver emprisonné à l'intérieur des bandes scléreuses cirrhotiques. Il s'en faut toutefois que la distribution du fer soit absolument stéréotypée.

On peut observer côte à côte des nodules parenchymateux chargés de dépôts ferriques alors que d'autres en sont exempts.

Selon que le fer est plus abondant dans les cellules hépatiques ou dans les cellules de Küpffer, il semble logique d'isoler les deux variétés d'hépatosidérose (I35).

a) Hépatosidérose parenchymateuse

L'hémosidérémie est surtout abondante dans les cellules hépatiques.

Un excès de fer digestif peut rendre compte de la surcharge de fer qui se localise alors dans les régions périlobulaires.

Une réduction des besoins de fer de l'organisme peut à l'opposé, expliquer dans ce cas l'excès de fer parenchymateux qui se localise de façon préférentielle autour des régions centrolobulaires.

Lorsque l'hépatosidérose devient plus importante, la sidéronécrose apparaît dans les régions périlobulaires; elle est à l'origine d'une cirrhose post-nécrotique à nette prédominance périlobulaire et périportale.

L'hépatosidérose cesse alors d'être seulement parenchymateuse.

b) Hépatosidérose mésenchymateuse

L'hémosidérose est surtout abondante dans les cellules de Küpffer et les macrophages.

L'hépatosidérose post-transfusionnelle mésenchymateuse peut aboutir à la destruction des fibrilles qui maintiennent la structure sinusoïdale, et engendrer une cirrhose diffuse initialement mésenchymateuse.

L'hépatosidérose primitivement parenchymateuse accessoirement mésenchymateuse est une sidérose de surcharge ferrique.

L'hépatosidérose primitivement ou principalement mésenchymateuse, même s'il existe une hépatosidérose parenchymateuse est une sidérose post-transfusionnelle.

Dans les anémies sidéroblastiques, l'hépatosidérose primitive est de type parenchymateux, elle apparaît en l'absence de transfusion et concorde avec l'hyperabsorption digestive de fer.

Mais les malades sont souvent rapidement transfusés, et bien souvent, quand on pratique la biopsie hépatique, les dépôts ferrugineux sont diffus et il est bien difficile alors de faire la part de ce qui revient à la surcharge et aux transfusions.

L'hémochromatose des A.S. a des caractères un peu particuliers.

La tolérance biologique est longtemps bonne, les fonctions hépatiques restent normales et ne sont altérées qu'au bout d'une longue évolution.

Les lésions viscérales autres qu'hépatiques sont rares, les atteintes cardiaques endocriniennes sont peu fréquentes.

Le diabète n'apparaît que dans à peu près un tiers des cas, il n'est qu'assez rarement insulino-dépendant et instable.

Dans la première de nos observations, on note une courbe d'hyperglycémie provoquée un peu pathologique mais sans troubles nécessitant de thérapeutique particulière.

Une évolution beaucoup plus sévère de la maladie est celle qui se fait vers la leucémie aigüe, nous allons voir à ce propos les observations de la littérature.

II - LEUCEMIE AIGÜE : =====

Certaines leucémies peuvent s'accompagner de sidéroblastes en couronne.

Enfin, un certain nombre d'anémies sidéroblastiques évoluent en leucémie aigüe.

Le premier cas décrit, est la 4ème observation de BJORKMAN (6) 1956.

Il s'agissait d'un homme qui présentait une polyarthrite rhumatoïde, chez qui, après un passé d'anémie de 15 ans, on mit en évidence une anémie normoblastique sidéroblastique avec leuconeutropénie sans signe de leucémie.

Neuf mois après, il mourait d'une leucémie aigüe myéloblastique.

Dans 27 cas d'A.S. décrits avant 1960, 5 développèrent une leucémie.

BJORKMAN décrivait en 1963, 2 autres cas d'anémie sidéroblastique transformée en leucémie aigüe (I36).

BARRY et DAY (I37) rapportent en 1964 le cas d'un malade qui développa une leucémie aigüe, 13 ans après le diagnostic d'anémie sidéroblastique.

VERLOOP (I38) décrit une leucémie myéloblastique chez un malade atteint d'anémie sidéroblastique.

FARRERAS et Coll. (I39) rapportent 4 cas d'anémie sidéroblastique, 3 sont des syndrome pré ou paranéoplasiques.

La 4ème observation (N° 3) est celle d'un homme de 37 ans qui présenta pendant un an une anémie normochrome hypersidérémique avec sidéroblastes pathologiques leucopénie et baisse des phosphatases alcalines granulocytaires. Il développa deux mois avant sa mort une leucose paramyéloblastique.

HEILMEYER (I6) observa 2 cas de transformation leucémique.

S. SILBERMAN et E. KRMPOTIC décrivent en 1969 (I40) le cas d'un homme de 74 ans qui, après un long passé d'anémie sidéroblastique avec hémositérose, mourut de leucémie aigüe avec anomalie chromosomique (monosomie G)

En 1970, R. ANDRE, G. DUHAMEL et A. NAJMAN (I41) rapportent l'observation d'une femme de 76 ans, ancienne ouvrière de manufacture de verres, qui après 2 ans d'évolution d'anémie sidéroblastique, mourut d'une leucémie aigüe.

Le nombre d'observations de transformation d'Anémie sidéroblastique en leucémie aigüe est donc assez faible, mais ces faits sont indiscutables. Et lorsqu'on voit l'apparition d'une leucémie myéloblastique après 13 ans d'évolution, on peut penser qu'étant donné l'âge des malades atteints, un bon nombre sont morts d'autres causes et n'ont peut être pas eu le temps de développer une leucémie. On peut noter que plusieurs des malades ayant présenté une évolution leucémique ont été exposés à un toxique, le benzol ou ses dérivés (II2, I37, I50). La question reste posée, l'anémie sidéroblastique est-elle un état préleucémique, une maladie de la cellule souche au même titre que les anémies réfractaires avec myéloblastose partielle ou le syndrome de DI GUGLIELMO.

ANEMIE REFRACTAIRE

=====

1ère OBSERVATION.

=====

Monsieur MO....., 75 ans, ancien peintre automobile, présentait en Janvier 1970, une asthénie importante après un état grippal, qui motive son admission à l'Hôpital d'Aunay-s/Odon, où on découvre :

- une anémie : 2,4 M. de globules rouges
7,65 g d'hémoglobine
V.G. : 1,06
- une leucopénie : 2.300 globules blancs avec 50 % de polynucléaires neutrophiles.
- une érythroblastose à 40 % dans le sang périphérique.

Le 19 Janvier, un myélogramme est pratiqué, mettant en évidence une érythroblastose à 64 % et 17 % de myéloblastes (Docteur ROUSSELOT).

Plusieurs anomalies retiennent l'attention sur les frottis :

1) aspect hypoplasique

2) manque de maturation des lignées myéloïde et érythroblastique ayant pour conséquence un pourcentage élevé des formes blastiques qui ne présentent pas en elles-mêmes des dystrophies.

Antécédents :

- Personnels : le malade a manipulé du benzol jusqu'à il y a 14 ans.
Amputation de la jambe droite en 1957.

Pas d'antécédents familiaux.

Le malade est admis le 21 Janvier 1970 au C.H.U. de CAEN, service du Professeur LEMENAGER (Assistant Professeur CATTAN).

L'examen clinique est négatif, mise à part une tachyarythmie complète.

Les examens complémentaires, ionogramme, urée, glycémie, phosphatases alcalines acides, cholestérol, culot urinaire sont normaux.

état préleucosique, érythroleucose, anémie sidéroblastique.

L'examen immunohématologique est négatif.

- G 6 P D Sérum : 2,38 mu/ml (N = 0 mu/ml)
Hémolysat : 158 mu/I0⁹  rythrocytes
 (N = 120-240 mu/I0⁹).

Sérum : 10,8 mu/ml (N = jusqu'à 26 mu/ml)
Hémolysat : 166 mu/10⁹ érythrocytes (N = 60 - 220 mu/10⁹)

GR.	3,8 M.	VG.	I,02	Hb	II,2g
GB.	2.100	P.N.	25 %		
		Lymphocytes	74 %		
		Monocytes	I %		

Anisocytose légère, poïkylocytose nulle.

Myéloblastes	0 %	Lymphocytes	13 %
Promyélocytes	3 %	Gds lymphocytes	3 %
Myélocytes neutro	8 %	Monocytes	1 %
" éosino	0 %	Erythroblastes basophiles	1 %
" baso	0 %	Eryth. polychromatophiles	16 %
Métamyélocytes	2 %	Eryth. acidophiles	26 %
Poly neutro	4 %	Plasmocytes	2 %
éosino	0 %		
baso	0 %		

Frottis très pauvres, éléments indifférenciés interprétés comme éléments jeunes évocateurs d'une leucémie aigüe.

Myélogramme (Professeur SULTAN)

A la biopsie moelle hétérogène s'accompagnant d'un certain degré de fibrose. Les mégacaryocytes sont peu nombreux, l'érythroblastose est marquée. Il existe de nombreuses cellules jeunes. Il s'agit d'une moelle défectueuse avec dysérythropoïèse, dégranulation des cellules, excès de myéloblastes.

Cytochimie : moelle PAS négatif Péroxydase négatif
Sidéroblastes 56 % présence de quelques sidérocytes.

A partir du 5 Janvier 1970, Mr MO... reçoit 120 mg de Prednisone et Stanazolol (Stromba 4 cp/J.).

Deux semaines après, on note une splénomégalie discrète et l'on doit diminuer la corticothérapie en raison de l'apparition d'une glycosurie.

Des biopsies médullaires pratiquées dans différents secteurs montrent que la moelle est hétérogène et qu'il existe une fibrose, les mégacaryocytes sont peu nombreux, l'érythroblastose est assez marquée, il existe de nombreuses cellules jeunes.

Sous transfusions et corticothérapie, on assiste à une remontée temporaire des 3 lignées, puis retour à l'état antérieur.

Le 20 Mars, le malade est très pâle, dyspnéïque, tachycardique.

Le 23 Avril, aucun signe clinique.

Le malade décède le 14 Juillet 1970 à son domicile, sans que l'on ait de détails sur les circonstances de son décès.

Ce malade a travaillé comme peintre et a manipulé du benzol pendant de nombreuses années.

Il s'agit d'une érythroleucose, l'érythroblastémie ayant précédé la leucose, il y a un excès de myéloblastes médullaires et il existe 56 % de sidéroblastes.

L'atteinte des 3 lignées est plus marquée au début sur la série érythroblastique.

Cette observation trouve sa place dans le cadre des anémies réfractaires, il s'agit d'une érythroleucose.

On note comme dans de nombreuses observations de la littérature la notion d'une profession exposée à l'intoxication benzolique.

MYELOGRAMME

=====

Observ. Mr MO...	19.1	26.1	12.2	21.2	20.3	30.4	6.5	1970
Myéloblastes	17	0	4	4	3	0	2	
Promyélocytes	0	3	2	6	3	0	1	
Myélocytes neutrophiles	12	8	19	24	5	5	9	
" éosinophiles	1	0	0	2	0	0	0	
" basophiles	0	0	0	0	0	0	0	
Métamyélocytes	2	2	6	5	3	1	3	
Polynucléaires								
" neutrophiles	0	4	5	5	21	2	3	
" éosinophiles	0	0	0	0	0	0	0	
" basophiles	0	0	0	0	0	0	0	
Lymphocytes	2	13	20	15	6	13	12	
Gds lymphocytes	2	3	0	1	6	2	3	
Monocytes	0	1	0	0	0	0	2	
Proérythroblastes	8	-	-	-	0	-	-	
Erythroblastes								
" basophiles	13	1	3	1	3	1	1	
" polychromatophiles	23	16	13	14	22	23	21	
" acidophiles	20	26	27	23	28	34	38	
Plasmocytes		2	1			2	5	
Mégacaryocytes		rare	nom- breux	rare		rare	rare	
Autres éléments indifférenciés ou baptisés lymphoblastes		21 %				17 %		

M Mon

steroidol (stromba)

Gap

cortancyl (Prednisone)

Transfusions

120

60

40

% 80

Lymphocytes

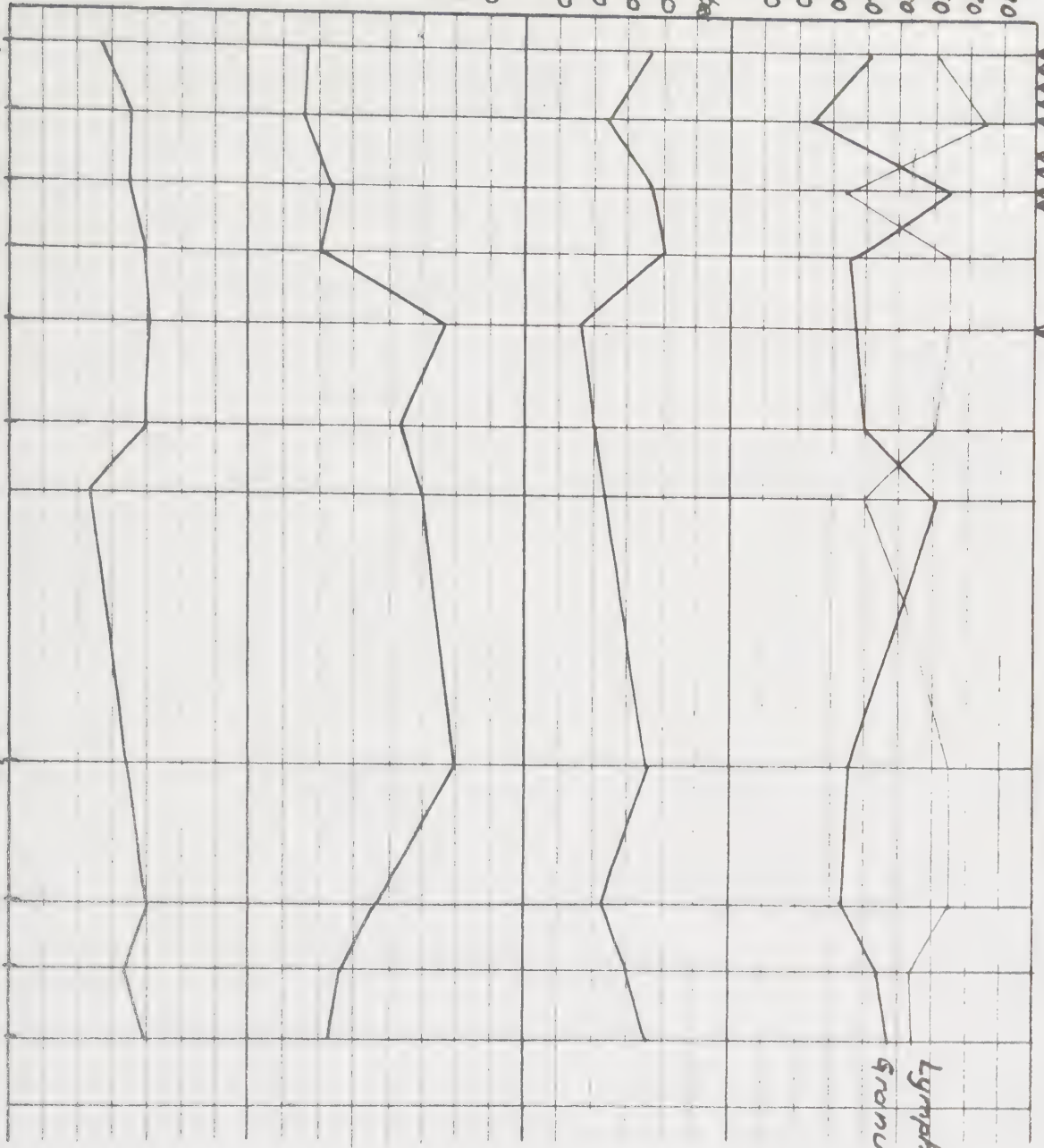
Granuleux

Plaquettes

GB

GP

5M
4M
3M
2M
1M



21/1 22/1 23/1 24/1 25/1 26/1 27/1 28/1 29/1 30/1 31/1 1/2 2/2 3/2 4/2 5/2 6/2 7/2 8/2 9/2 10/2 11/2 12/2 13/2 14/2 15/2 16/2 17/2 18/2 19/2

2ème OBSERVATION.

=====

Madame OL.... Jeanne, 71 ans, mariée, 1 enfant, sans profession, est adressée dans le service du Professeur LEMENAGER (Assistant Professeur Agrégé CATTAN), en Février 1970, pour purpura thrombopénique.

Depuis le mois de Juillet 1969, la malade présente une altération progressive de l'état général : asthénie, anorexie, amaigrissement.

En Janvier 1970, une numération formule révèle une anémie. La malade reçoit diverses vitamines du groupe B sans résultats.

Elle est alors hospitalisée à l'Hôpital de GRANVILLE, où apparaît un purpura, et adressée au C.H.U. de CAEN.

Antécédents :

Grossesse à 27 ans, ménopause à 50.
Aucun autre antécédent.

A l'examen clinique on note une légère pâleur, un purpura pétéchial cutanéomuqueux, une hépatosplénomégalie modérée.

La numération formule montre une anémie : 3,5 millions, 10,2 G d'hémoglobine, normochrome normocytaire.

Une leucopénie : 1.800 G.B. 50 % de polynucléaire neutrophile

Une thrombopénie: 70.000 plaquettes

Le fer sérique est à 100 /100 ml, avec 44 % de saturation.

Le myélogramme montre : une moelle riche :

Série granuleuse :

myéloblaste 3 % promyélocyte 4 % myélocyte neutrophile 44 %

Myélocyte éosinophile 0 myélocyte basophile 0

Métamyélocyte 12 % Polynucléaire neutrophile 7 %
éosinophile 0
basophile 0

Série non myéloïde :

Lymphocyte 8 % Gd lymphocyte 0 Monocyte 0

Série rouge :

Erythroblastes	basophile	I %
"	polychromatophile	7 %
"	acidophile	14 %

Mégacaryocytes normaux.

Nous sommes en présence d'une pancytopénie à moelle riche.

Les hypothèses diagnostic sont :

- un L.E.D.
- un état préleucosique
- une cirrhose hépatique
- une intoxication

1) Le L.E.D. est éliminé : l'absence de cellules de Hargrave, l'absence d'anticorps anti D.N.A. (Professeur DAUSSET). L'immuno-électrophorèse ne mettant en évidence qu'une augmentation modérée de l'orosomucoïde (Docteur LANIECE).

2) La cirrhose hépatique :
la scintigraphie montre une discrète augmentation surtout marquée sur le lobe droit (Professeur Agrégé FERNANDEZ).
Laparoscopie (Docteur CHEVALIER) : le bord inférieur du foie descend assez bas, mais il est normal. Le foie est normal dans son ensemble. Il existe une splénomégalie visible.

Biopsie hépatique (Professeur Agrégé ROUSSELOT) : hypersidérose modérée sans signe de cirrhose.

Les examens biologiques du foie sont normaux.

Les radios digestives ne montrent aucune lésion.

3) Une intoxication : nous n'avons aucune notion d'absorption d'un toxique. L'examen immunohématologique (Lab. Professeur DAUSSET) est normal.

4) Un état préleucosique :

La biopsie de moelle osseuse (Professeur Agrégé ROUSSELOT) :

Hyperplasie médullaire :
les espaces médullaires contiennent une moelle hématopoïétique riche.
Le moelle est polymorphe comportant des éléments de toutes les lignées en proportion sensiblement normale.

Enzymes érythrocytaires (Professeur Agrégé DROSDOWSKY)
G.6 P.D.H. : sérum 0 mu/ml
hémolysat 92 mu/ml

Pyruvate kinase : sérum 18,7 mu/ml
hémolysat 296 mu/L0⁹

Electrophorèse de l'hémoglobine normale.

Dosage d'acide folique dans le sérum : 2 taux normaux (Professeur Agrégé MOREL).

Epreuve au chrome 51 et au fer 59 (Professeur Agrégé FERNANDEZ) :

Durée de vie des hématies : la survie des hématies marquées au chrome 51 est raccourcie (50 % des hématies marquées ont disparu en 19,5 jours (normale entre 25 et 30 jours)).

Epreuve au fer 59 :

le renouvellement du fer plasmatique est rapide, mais l'incorporation globulaire est lente et insuffisante. Toutefois la production hémoglobinique est supérieure à celle du sujet normal (0,18 gr Hb/Kg/J. - normale : 0,07 à 0,11).

Il semble bien qu'il existe une érythropoïèse inefficace et que le diagnostic d'état préleucosique est le seul que l'on puisse retenir.

La malade reçoit une transfusion et est mise à une thérapeutique associant Prednisone 80 mg et Stanazolol, à partir du mois de Mars 1970.

Evolution : (voir tableau I et II)

On note une amélioration sensible sous corticothérapie : les 3 lignées reviennent à peu près à la normale. La malade sort du service et est suivie en consultation externe.

En Juillet 1970, on assiste à une chute des trois lignées. Le myélogramme révèle une blastose médullaire à 30 % avec une fois l'existence d'une blastose périphérique.

La pancytopénie à moelle riche avec érythropoïèse inefficace a évolué en environ un an vers une leucose aleucémique.

TABLEAU II
=====

	17.2	3.3.	10.3	20.3	27.3	29.8	7.9	16.9	28.9	1970
éloblastes	3	3	I	4	2	0	0	0	0	
romyélocytes	4	3	3	5	2	2	12	20	12	
élocytes										
" neutro	44	31	34	34	29	20	30	22	28	
" éosino	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
" baso	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
étamyélocytes	12	18	7	21	16	10	10	7	11	
olynucléaires										
" neutro	7	14	15	16	6	6	15	10	2	
" éosino	0	0	0	0	1	0	0	0	0	
" baso	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
ymphocytes	8	6	10	4	6	3	5	8	10	
ls lymphocytes	0	0	2	0	2	0	0	0	0	
onocytes	0	0	0	0	3	0	0	0	0	
rythroblastes										
" baso	1	1	1	0	3	1	0	0	0	
" polychr.	7	8	9	5	8	13	3	2	5	
" acidoph.	14	16	17	11	20	13	5	4	7	
lasmocytes					4					
égacaryocytes	norm.	norm.	rare	norm.	norm.	rare	rare	rare	rare	
ldéroblastes				3 %						
éments lastiques						32 %	20 %	27 %	25 %	
					dont sont	certain sont	peroxydase +			

Observation Madame OL....

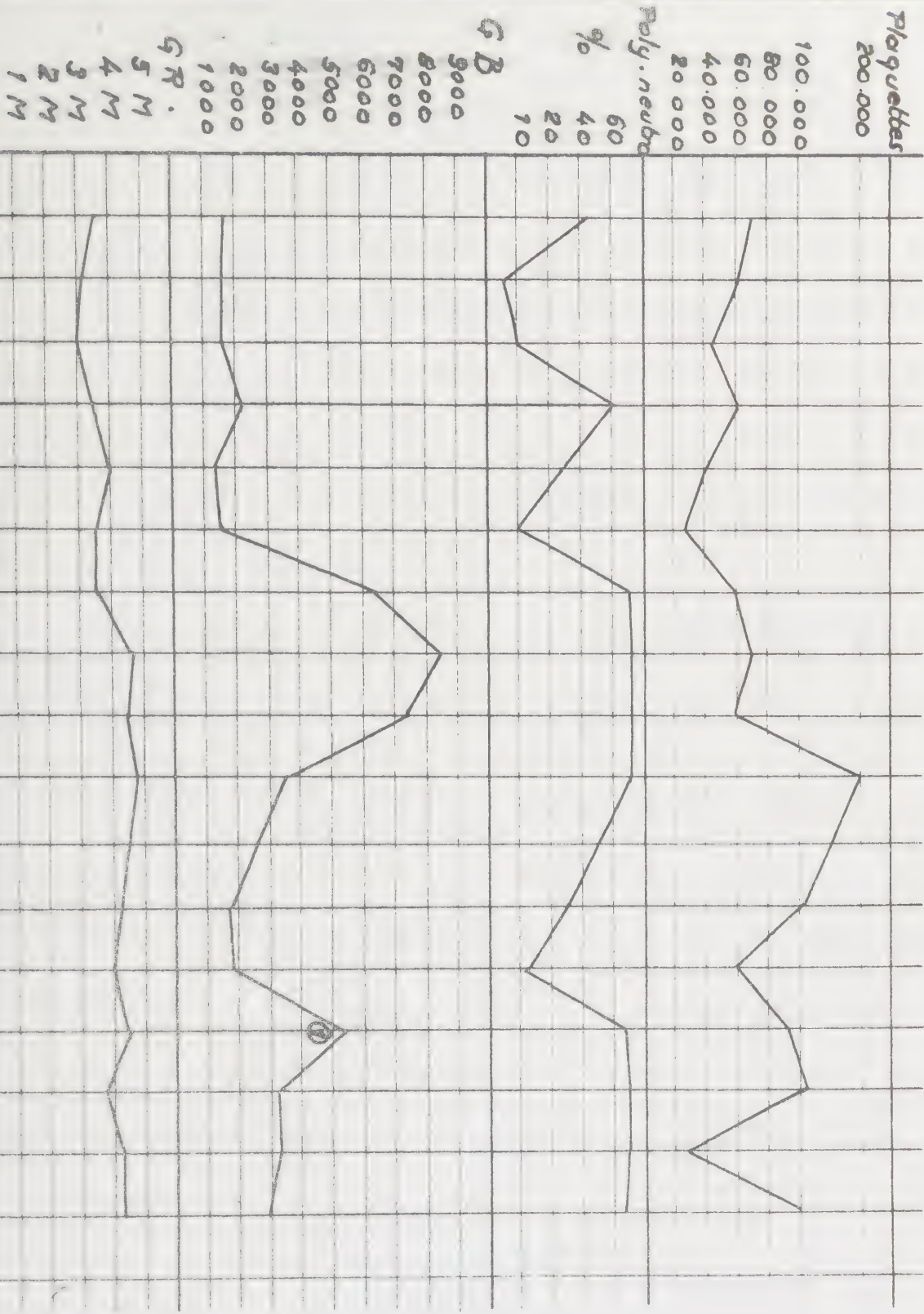
Traitement
Transfusion

Sang
Plaquettes 44

← Prednisone 80 mg — X 100 mg — →

← stonagel 0.1 ————— →

M^{me} O.L.E.J.



① 4% de leucocytes

3ème OBSERVATION.

=====

Monsieur DES....., portugais de 41 ans, a été hospitalisé à LA FERTE MACE, pour une altération de l'état général, un amaigrissement et des douleurs abdominales ayant débuté un mois auparavant.

Le bilan digestif pratiqué alors est négatif, mais la numération formule met en évidence une anémie normochrome avec une érythroblastose périphérique atteignant 20 %.

Le myélogramme montre une érythroblastose à 45 %.

Le malade reçoit 3 transfusions et après 3 semaines de séjour est adressé au C.H.U. de CAEN, service du Professeur LEMENAGER (Assistant Professeur CATTAN), le 31 Octobre 1969.

Le malade est pâle, fatigué, a maigri de 11 Kg en 6 mois, présente une hypertrophie gingivale et se plaint de douleurs abdominales associées à des troubles du transit (épisode de diarrhée).

Il n'existe pas d'antécédents personnels ou familiaux notables.

Numération formule sanguine :

G.R. : 2.8 M. Ht : 25,5 Hb : 7 g V.G. : 1,03

G.B. : 6.200 PN. : 55 % P.E. I % P.B. : 0 %

Lymphocytes : 29 % Gds lymphocytes : 14 %

Myélocytes : 1 %

Plaquettes : 90.000 Réticulocytes 2 % G.R.

Erythroblastes polychromatophiles : 3 % G.B.

" acidophiles : 25 % G.B.

Anisocytose importante Poïkylocytose marquée.

Myélogramme :

- lignée granuleuse

myéloblastes 3 % Promyélocytes 3 %

myélocytes neutro 14 %

éosino 1 %

baso 0

Polynucléaires neutro 5

" baso 0

" éosino 0

- lignée rouge :

érythroblastes	basophiles	5 %
"	polychromatophiles	20 %
"	acidophiles	27 %
- série non myéloïde

lymphocytes	20 %	monocytes	2 %	plasmocytes	4 %
-------------	------	-----------	-----	-------------	-----

Frottis très riche en éléments, on note quelques défauts de structure et de maturation des érythroblastes et la présence de 10 % d'éléments indifférenciés.

Le 4 Novembre 1969,

le malade se présente avec une altération profonde de l'état général, une fièvre aux alentours de 38°5, une gingivite hypertrophique, des douleurs abdominales diffuses, une adénopathie médiastinale droite, une anémie érythroblastose médullaire et périphérique intense, une thrombopénie. Trois diagnostics sont alors évoqués : une leucémie, une septicémie tuberculeuse, une néoplasie.

Un nouveau bilan digestif est pratiqué, il est négatif.

Les radiographies et les tomographies pulmonaires ne permettent d'affirmer la nature de l'adénopathie mais permettent d'exclure des lésions parenchymateuses.

L'ensemble des hémocultures, prélèvements, recherche virale et bactérienne ne permet pas d'isoler un germe.

L'examen du fond d'oeil (Docteur WIART) montre l'existence d'une petite tâche d'exsudation le long de l'artère temporale moyenne à droite, d'un petit placard blanchâtre plus important à gauche le long des vaisseaux temporaux moyens. Pas d'hémorragie. Le L.C.R. est normal.

Une laparoscopie est effectuée par le Professeur VALLA le 5 Novembre 1969 (sous PPSB, transfusions de plaquettes et sang frais) et dont voici le compte-rendu :

porte d'entrée dans l'hypochondre droit. Foie augmenté de volume un peu plus clair que normalement, non cirrhotique, non néoplasique. Pas de granulations tuberculeuses sur le foie ni sur le péritoine. Pas de formation néoplasique.

Un nouveau myélogramme est adressé au Professeur FLANDRIN (Service du Professeur J. BERNARD). Les conclusions sont les suivantes :

"Problème cytologique d'interprétation délicate". Les constatations sont les suivantes :

- 1) Environ 10 % d'hémocytoblastes myélogènes dont certains ont un corps d'Auer.
- 2) Une forte érythroblastose avec une certaine macrocytose mais pas de mégaloblastose. Proportions de maturation normale entre les diverses catégories d'érythro.
- 3) Une part de maturation granuleuse anormale avec quelques anomalies morphologiques.

Le diagnostic selon la terminologie adoptée.
Erythroleucémie - leucémie partielle syndrome de DI GUGLIELMO.

Ce dernier diagnostic est alors retenu.

Coagulation :

Temps de Howell 2 minutes (N = 2 minutes).

Complexe prothrombinique : Prothrombine 100 %
Proconvertine 73 %
Proaccellerine 94 %

Thrombo élastogramme

	plasma examiné	Valeurs normales
i	13 mn	8 mn 30
K	4 mn 30	3 mn
i + K	17 mn 30	11 mn 30
Am	58	58

Plaquettes : 90.000

Lyse des englobulines : normale

Bilan hématologique :

NF Myélogramme : voir tableau.

Examen Immunohématologique : négatif.

Enzymes érythrocytaires (Professeur Agrégé DROSDOWSKY) :

- Cholinestérases 1872
(N : 1900 - 3.800 mu/ml)

C.P.K. néant.

- G 6 P D M

Sérum 0 mu/ml
(N : 0 mu/ml)

Hémolysat 114 mu/10⁹
(N : 120 - 240 mu/10⁹)

- Pyruvate Kinase

Sérum 25,6 mu/ml
(N = jusqu'à 26 mu/ml)

Hémolysat 1.000 mu/ 10^9
(N = 60 à 220 mu/ 10^9)

- Pas d'urobilinurie

- Fer sérique : 90 % capacité totale 320 %
Capacité latente 230 % saturation de la sidérophiline : 2 %

Caryotype (Professeur VENEZIA)
46 xy (14 cellules)

Caryotype masculin normal. Absence de chromosome Philadelphie. Cependant 1 cellule comporte un chromosome G supplémentaire.

Biopsie gingivale (Professeur ROUSSELOT) :

"Le fragment prélevé intéresse un revêtement malpighien. Dans le chorion buccal se trouve une prolifération cellulaire intense. Ces cellules irrégulières de taille et de forme certaines ayant un aspect réticulaire, d'autres semblant subir une différenciation dans le sens myéloïde. Conclusions : localisation de leucose".

Le malade reçoit à partir du 11 Novembre un traitement comportant des transfusions, une corticothérapie (120 mg/jour de Prednisone), des antibiotiques polyvalents et antituberculeux.

Il reçoit une injection de 50 mg de cytosine arabinoside et 2 injections de 40 mg.

Le 4 Décembre et jusqu'au 12, il prend 200 mg de purinethol chaque jour.

L'évolution est rapide et l'on peut suivre sur la courbe l'ascension des leucocytes qui atteignent et dépassent 100.000, de même la myéloblastose sanguine et médullaire apparaît et s'accroît s'accompagnant d'une diminution, puis d'une disparition de l'érythroblastose sanguine.

Après une amélioration clinique sous traitement, retour de la température à la normale, reprise de l'appétit et amélioration de l'état général.

Le 10 Décembre apparaît une rechute fébrile avec syndrome hémorragique, altération de l'état général et hyperazotémie, tendance au collapsus.

Le malade rejoint son domicile le 12 Décembre, à la demande de la famille et décède.

On peut noter le début d'action du Purinethol qui a fait diminuer la leucocytose et la blastose.

Il existe chez ce malade une dysérythropoïèse certaine mais d'importance modérée, accompagnée d'une myéloblastose partielle.

Puis on assiste à un envahissement progressif par les myéloblastes et appauvrissement de la lignée érythroblastique.

L'évolution rapide vers la leucémie aigüe plaide en faveur d'une érythroblastose préleucémique.

Nous sommes dans cette observation en présence d'une érythroblastose intense n'aboutissant pas à des cellules matures, une atteinte de la lignée granuleuse évoluant vers la leucémie aigüe myéloblastique.

Observation de M. DES....

=====

	3I.I0.I969	4.II.I969	IO.II.I969	I7.II.I969
Myéloblastes	3	6	26	0
Promyéloblastes	3	3	3	0
Myélocytes neutro.	I4	I6	I2	6
" éosino	I	4	I	I
" baso	0	0	0	0
Métamyélocytes	4	IO	4	8
Poly neutrophiles	5	I4	II	5
" éosinophiles	0	0	I	0
" baso	0	I	0	0
Lymphocytes	2	0	0	2
Gd Lymphocytes	0	0	0	0
Monocytes	2	0	0	0
Erythroblastes				
" basophiles	5	6	2	2
" polychroma- tophiles	20	I7	I4	IO
" acidophiles	27	2I	23	I9
Plasmocytes	4	2	3	
Mégacaryocytes	rares	très rares	très rares	très rares
Eléments indifférenciés	IO			
Leucoblastes de type myéloblastique			++	47 %

	3I.I0	3.II	8.II	10.II	15.II	17.II	18.II	22.II	27.II	4.I2	9.I2	12.I2
G.R.	3 M	2,7 M	3,9 M	4 M	4,2 M	4,1 M	4,2 M	3,6 M	3.M	2,8 M	2,9 M	3,4 M
G.B.	8.300	7.700	6.600	11.400	20.000	26.000	48.000	45.000	136.000	128.000	15.000	6.500
Plaquettes	90.000	35.000	45.000	65.000	35.000	40.000	20.000	25.000	30.000	25.000	20.000	25.000
Erythro- blastes % G.B.	28	43	6	6	10	8	6	2				
Leucoblas- tes %				4		24	60	70	86	95	60	50
Eléments in- différenciés	0	5			8							

Transfusions ↓
T. Plaquettes

↓ ↓
44 ↓ ↓

Cytosine arabinoside 40 mg
Cortiboides 120 mg

40

40 Pyrimethed ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓
200 mg

g/c
Erythroblasts

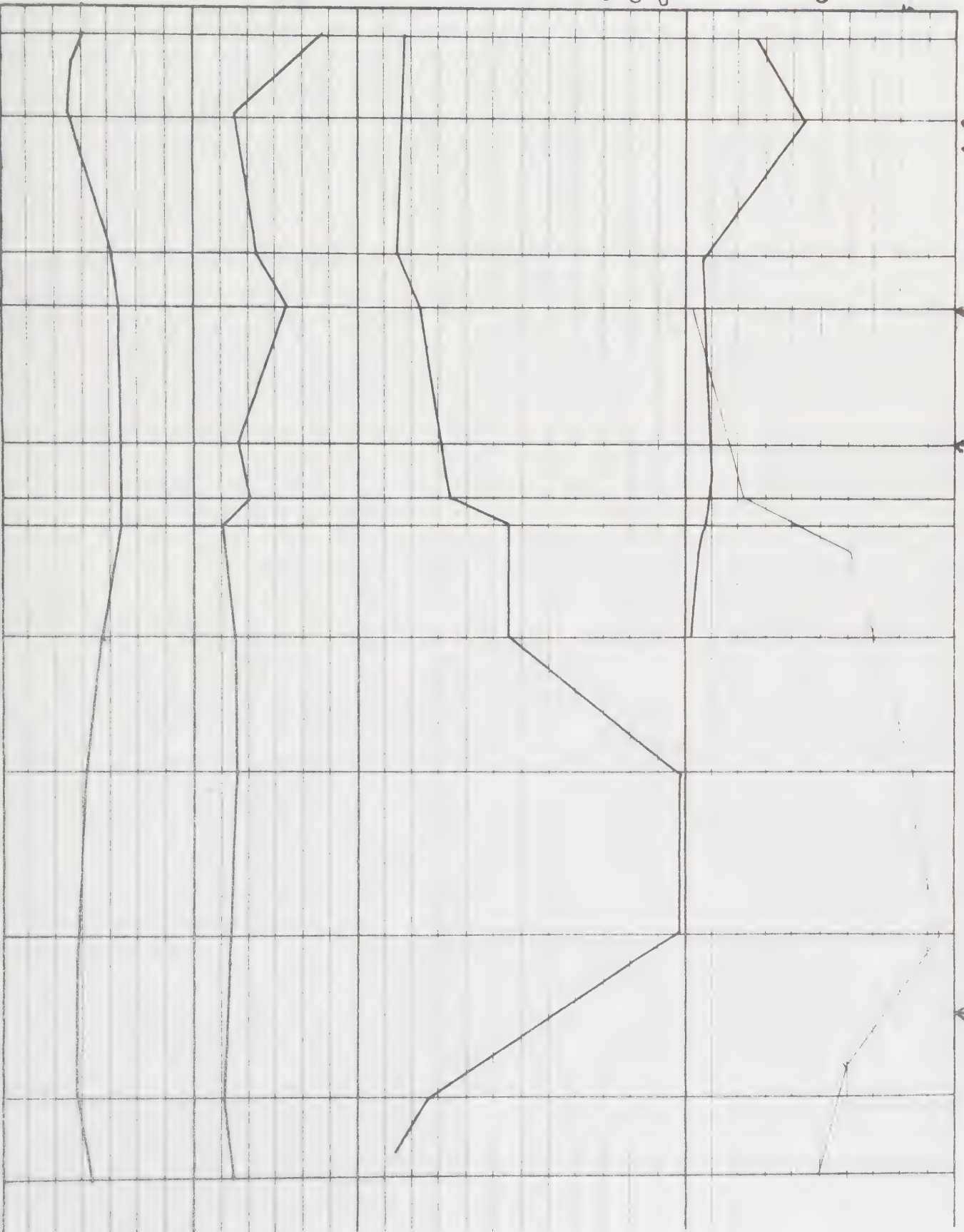
Leucoblasts

G.B

Plaquettes

G.P

5 M
4 M
3 M
2 M
1 M



LES ANEMIES REFRACTAIRES =====

Les anémies réfractaires (II2) sont définies par des caractères cytologiques et évolutifs. Il s'agit d'insuffisances chroniques de l'érythropoïèse au cours desquelles la moelle osseuse demeure bien peuplée en cellules hématopoïétiques, en érythroblaste notamment, et ce fait apparent sur le myélogramme est confirmé par la biopsie osseuse.

On distingue les anémies réfractaires simples sidéroblastiques (ASIA) ou non, et des anémies réfractaires avec un pourcentage anormalement élevé de cellules jeunes. Ces anémies réfractaires avec myéloblastose partielle (ARMP) comportent ou non la présence de sidéroblastes nombreux et anormaux; la proportion d'érythroblastes est normale ou abaissée et parfois plus rarement excessive, il s'agit alors de myélose érythrémique chronique (MEC).

L'évolution vers une leucémie aigüe myéloblastique ou myélomonocytaire, fréquente dans la Myélose érythrémique chronique est possible dans l'ARMP et rare dans l'anémie sidéroblastique.

Des études récentes ont été faites et ont abouti à la mise en évidence d'anomalies communes.

LES CARACTERES HEMATOLOGIQUES (II2).

Les anémies réfractaires sont des maladies de la cellule souche hématopoïétique de la moelle.

Les anomalies des érythroblastes qui ont été notées dans les A.S.I.A. sont courantes dans les ARMP.

L'atteinte de la lignée granulocytaire définit l'ARMP.

La proportion des cellules souches de la lignée granulocytaire qui dépasse 10 à 15 % des éléments nucléés de la moelle, la leucocytose abaissée ou élevée, une neutropénie, le passage dans le sang de quelques myélocytes ou myéloblastes, la présence de polynucléaires peu segmentés pauvres en grains, une activité phosphatase alcaline leucocytaire abaissée ou excessive, voire nulle, sont les témoins de l'atteinte de la lignée granulocytaire, mais seule l'abondance anormale de cellules jeunes est constante et caractéristique.

Une cellule semble assez particulière à l'ARMP. On peut la définir comme étant un promyélocyte pathologique. De cet élément elle a la grande taille, l'étendue d'un cytoplasme faiblement basophile, ponctuée de nombreux grains azurophiles, l'archoplasme, le noyau souvent excentrique ovalaire à chromatine fine mais déjà densifiée par places, les anomalies résident dans la présence d'un ou plusieurs nucléoles volumineux et la grande taille des grains azurophiles arrondis ou en virgule se rapprochant parfois de l'aspect d'un corps d'AUER.

L'atteinte de la lignée granuleuse existe aussi comme nous l'avons vu dans l'ASA; Dans nos 2 observations de ASA, il existe des promyélocytes type ARMP.

L'atteinte de la lignée plaquettaire se traduit par des anomalies fonctionnelles.

MICROSCOPIE ELECTRONIQUE (42).

Les anomalies constatées sont communes aux ARMP et aux ASIA, elles ont été décrites à propos des ASIA.

Nous pouvons les rappeler brièvement :

- 1) Dans les cellules érythroblastiques, on constate les troubles suivants : fer dans les mitochondries, remplacement des polysomes par des monoribosomes, présence de glycogène et occasionnellement de vacuoles lipidiques.
- 2) Le nombre de myéloblastes ou promyélocytes est en général augmenté. Ils présentent souvent des anomalies nucléolaires et un asynchronisme nucléo-cytoplasmique.
- 3) Il peut exister des îlots érythroblastiques dont toutes les cellules sont d'aspect normal à côté d'îlots dont toutes les cellules sont pathologiques.
- 4) Dans beaucoup de cellules de la série granulocytaire, les granulations azurophiles et neutrophiles sont anormales soit par leur nombre soit par leur pourcentage relatif.
- 5) Plusieurs types de populations granulocytaires pathologiques chez le même malade.
- 6) Les mégacaryocytes et plaquettes présentent une surcharge en glycogène.
- 7) Le nombre de cellules réticulaires macrophages est augmenté. Elles phagocytent activement érythroblastes granulocytes et plaquettes.

Enzymes des globules rouges

En étudiant quinze enzymes érythrocytaires, P. BOIVIN, C. GALAND et B. DREYFUS établissent que la plupart des activités enzymatiques dosées sont normales ou augmentées et pour certaines très notablement.

La diminution de l'activité pyruvate Kinasique est le fait dominant : déficit constaté dans 13 cas sur 17, 5 sur 7 ARMP et 3/4 des ASIA.

Les taux s'échelonnent de 37,5 à 78 % de la moyenne.

Chez 4 malades l'activité de la phosphofructokinase est inférieure de peu à la limite inférieure de la normale.

L'activité de la 2-3 diphospho glycerate-mutase deux fois sur huit, une fois dans un cas d'ARMP, une fois dans un cas d'ASA post-benzolique.

Les élévations d'activité atteignent principalement l'hexokinase, l'aldolase, l'énolase, la 6 phospho gluconate-déshydrogénase et la glutathion réductase.

Les élévations des activités enzymatiques dans les hémolysats sont habituellement la traduction d'une population d'hématies jeunes.

Un argument est en faveur de cette hypothèse : on constate l'élévation des mêmes activités enzymatiques dans les anémies hémolytiques.

D'autre part, les études isotopiques n'apportent pas la preuve d'une régénération importante la réticulocytose est basse. Il n'y a donc pas d'éléments en faveur de la présence d'une population érythrocytaire jeune.

Les hématies des anémies réfractaires pourraient ne pas vieillir comme les hématies normales, certaines activités enzymatiques persisteraient plus longtemps, d'autres y diminueraient plus vite.

Les constatations enzymologiques pourraient être la conséquence d'une hétérogénéité de la population érythrocytaire.

A) Anomalies enzymatiques possibles des érythroblastes :

Nous avons déjà vu à propos des ASIA les déficits d'enzymes de la synthèse de l'hème ALA déshydrase, hème synthétase ou autre (79, 76). Les déficits d'enzymes interviennent dans la synthèse des chaînes α et β de la

globine dont témoignerait l'excès d'hémoglobine F ou d'hémoglobine H qui a été constaté pour la 1ère fois dans les ASA et existe dans l'ARMP.

La mégaloblastose lorsqu'elle est indifférente à l'action des vitamines peut faire discuter un déficit enzymatique jouant un rôle dans la synthèse de l'ADN (I46).

B) Les enzymes des granulocytes :

L'activité de la phosphatase alcaline leucocytaire peut être augmentée, normale ou excessive dans l'ARMP et dans ASIA (II2, I2, I7, 30).

MODIFICATIONS DES ANTIGENES DES GROUPES ERYTHROCYTAIRES (I43)

Les méthodes de mesure quantitative d'antigènes érythrocytaires de groupes sanguins ont permis de définir de manière nouvelle, certains phénotypes rares comme les A faibles (A3, Ax, Am) et les B faibles (Bo, Bgo, Cis AB) et par la suite de découvrir des modifications acquises des antigènes A, AI, B, H, I et au cours de certains états pathologiques, essentiellement les leucémies aiguës (I44).

L'étude quantitative montre que : l'antigène I (grand I) se trouve diminué deux fois sur onze de manière significative.

L'antigène i (petit i) est augmenté de manière importante dans 8 cas sur 11.

L'antigène H se trouve une fois diminué et deux fois en excès, l'antigène A est diminué une fois sur 7 malades le possédant.

L'antigène AI est sur ces malades 5 fois diminué et une fois réduit à zéro, ce qui interdit de le classer comme AI affaibli A2 ou A3, enfin l'antigène B se trouve diminué 2 fois sur 4.

Les altérations les plus fréquentes concernent la synthèse de l'antigène i qui apparaît en excès.

L'interprétation de ces données est difficile, elles doivent pourtant être rapprochées des anomalies enzymatiques.

La synthèse des substances de groupes est en effet, selon toute probabilité, liée à l'activité d'enzymes, telles que des fucose-transférase, galactosamine-transférase, galactose-transférase, agissant en synergie et l'on peut penser que les modifications quantitatives des antigènes des groupes sanguins sont peut être dues à des anomalies de synthèse de ces enzymes spécifiques.

Il serait important de savoir si ces anomalies sont en rapport avec une lésion d'ordre chromosomique.

Il serait également important de savoir si la constitution de telles anomalies au cours des anémies réfractaires constitue ou non un signe permettant de prévoir la transformation en leucémie aigüe.

Le rapprochement des anomalies observées dans les deux cas est en effet très suggestif.

ANALYSES CHROMOSOMIQUES (I47).

J. de GROUCHY, C. de NAVA, ZITTOUN, R. ET J. BOUSSER font l'analyse caryotipique de 6 cas d'anémie sidéroblastique acquise. Cette analyse permet de découvrir une anomalie d'un chromosome du groupe I9-20 dans 5 cas.

Dans un cas, il s'agit d'une délétion franche, dans un deuxième cas, cette même délétion a été retrouvée mais dans un nombre limité de cellules.

Dans trois cas, le remaniement est d'interprétation plus difficile. Il est caractérisé par la présence d'un I9-20 submédiocentrique pouvant être le résultat d'une inversion péricentrique.

Ces anomalies chromosomiques de l'AS peuvent être rapprochées de celles que l'on trouve dans les leucémies.

DAMESCHECK (I48) a émis l'hypothèse que l'anémie sidéroblastique ne serait que la forme chronique de l'érythrémie maligne de DI GUGLIELMO.

Des études chromosomiques réalisées dans la maladie de DI GUGLIELMO ont montré l'existence d'une aneuploïdie dont la signification est d'interprétation difficile.

Les anomalies des chromosomes du groupe I9-20 décrites dans les AS ont été observées dans les leucémies aigües granulocytaires et dans les polycythémies.

Dans un certain nombre de polycythémies, et dans les syndromes de DI GUGLIELMO, une transformation chromosomique s'accompagne d'une évolution en leucémie aigüe de la lignée granuleuse.

S. SILBERMAN et E. KRMPOTIC (I40) rapportent un cas d'anémie sidéroblastique dont l'évolution vers une leucémie aigüe myéloblastique est associée à une monosomie G.

Les anomalies chromosomiques constatées dans les ASA sont un argument supplémentaire pour considérer cette maladie comme une maladie de la cellule souche.

Elles permettent une fois de plus de rapprocher les ASA des ARMP et du syndrome de DI GUGLIELMO.

LES TROUBLES DES FONCTIONS PLAQUETTAIRES (I49).

Les anomalies sont plus fréquentes dans les cas de myélose érythémique chronique que dans les ASA. Dans la myélose érythémique chronique, le temps de saignement est allongé avec trouble de la consommation de la prothrombine, un trouble de l'adhésion des plaquettes au collagène de la libération ou de la disponibilité des nucléotides agregants sous l'effet de la thrombine et surtout des nucléotides plaquettaires, en particulier du rapport :

$$\frac{\text{ADP}}{\text{ATP} + \text{AMP}}$$

les perturbations retrouvées dans les anémies sidérolastiques sont moins accusées. Il existe par exemple un allongement de l'adhésion des plaquettes au collagène, un trouble modéré de réaction à l'agréga-tion en présence d'adrénaline et de collagène, une consommation exagérée de l'ADP intrinsèque libéré par la thrombine et dans un cas une consommation exagérée de l'ADP extrinsèque.

T R A I T E M E N T =====

Les thérapeutiques utilisées ont évolué avec le temps. Le premier traitement utilisé ayant un effet fut la vitamine B6.

I - La pyridoxine a permis de mieux approcher la physiopathologie de l'AS.

Il semble qu'il faille des taux élevés de phosphate de pyridoxal (PLP) pour obtenir un effet (600 mg/jour).

Les résultats sont variables selon les types d'AS.

Les anémies S. reversibles sont les plus sensibles à la thérapeutique par le PLP.

Il s'agit des AS apparues après traitement antituberculeux (INH, cyclosérine), ou chloramphénicol, ou dans le cas d'intoxications par le plomb ou l'alcool.

La cyclosérine et l'INH sont des inhibiteurs du phosphate de pyridoxal.

Le chloramphénicol à des doses thérapeutiques habituelles, a dans 6 cas provoqué une anémie sidéroblastique réversible.

Il est bien établi que la synthèse protéinique in vitro est inhibée par le chloramphénicol, mais il n'est pas de preuve que ceci ait un retentissement sur la surcharge anormale des mitochondries.

L'intoxication par le plomb qui est connue pour interférer avec la synthèse de l'hème produit une forme réversible d'anémie sidéroblastique chez l'homme et l'animal (27, 104).

Une quantité suffisante de plomb peut bloquer différentes étapes enzymatiques de l'anabolisme de l'hème : ALA synthétase, ALA deshydrase, hème synthétase (51).

Dans l'AS secondaire à l'alcool, il est remarquable que la sidéroblastose disparaît 48 à 72 heures après l'arrêt de l'alcool.

Les anémies S. sensibles à la pyridoxine se voient surtout chez les hommes jeunes ou d'âge moyen. L'anémie est habituellement microcytaire hypochrome, associée à une hyperplasie de la lignée rouge de type normoblastique. Les leucocytes et les plaquettes sont normaux.

Sous traitement les signes hématologiques disparaissent et dans certains cas le fer sérique peut se normaliser.

Pour VERLOOP (2I) il semble que l'effet de PLP (Pyridoxal Phosphate) ne soit que partiel, mais que l'arrêt du traitement s'accompagne d'une baisse des hématies. Le phosphate de pyridoxal à forte dose pourrait avoir une action stimulante sur l'érythropoïèse en l'absence de carence en vitamine B6.

- 2 - L'acide folique n'a jamais permis de rémission de l'anémie, utilisé seul.
L'acide folique peut être actif sur la mégaloblastose en cas de carence.
- 3 - La vitamine B12, la vitamine C, les extraits de foie auraient amélioré certaines anémies sidéroblastiques. Chaque auteur, ayant sa recette personnelle, associant diverses vitamines ou extraits Foie spécial (Extrait de foie Valentine); il semble que les résultats obtenus soient très inconstants.
- 4 - La corticothérapie n'a jamais fait la preuve de son activité dans les anémies sidéroblastiques.
Nous verrons son utilisation dans les ARMP ou dans les transformations blastiques des ASIA.
- 5 - Les Androgènes ont la vogue actuellement. Ils semblent améliorer ou stabiliser l'anémie. L'anémie de l'ASIA étant due à un trouble qualitatif de l'érythropoïèse, l'efficacité des androgènes n'est pas aussi grande que dans les troubles quantitatifs (I5I). R.W. VILTER et Coll. ont testé divers androgènes isolés et associés aux autres thérapeutiques et les résultats obtenus sont assez décevants.
- 6 - La splénectomie.
Elle aurait permis l'amélioration de 2 malades de W.E. BANY et J. DAY.
Chez les malades splénectomisés des formes nucléées de la lignée rouge et des sidérocytes apparaissent dans le sang périphérique.
L'évolution post-opératoire est marquée par des phlébites à répétition et il semble qu'actuellement le bilan définitif ne soit pas très encourageant.
- 7 - Divers traitements associant vitamine B12, acide folique, cobalt, complexe vit. B vit. C, choline méthionine, prednisone, thymine, ACTH hormone de croissance, acide nucléique, n'ont pas donné de résultats bénéfiques (I55). L'anémie même as-

sez intense est longtemps bien tolérée mais dans de nombreux cas on doit recourir aux transfusions itératives.

- 8 - Les transfusions doivent être faites de globules déplasmatisés, la répétition des transfusions pouvant entraîner des immunisations antileucocytaires ou antiplaquettaires.

On peut se contenter de la détermination des groupes ABO et rhésus pour juger de la compatibilité des sangs à transfuser.

Les transfusions auraient l'inconvénient de diminuer l'érythropoïèse.

Le risque le plus important est lié à l'apport de fer 0,40 à 0,50 g/litre de sang.

Pour pallier à cette surcharge, on peut traiter les malades par la desferryoxamine en injection intramusculaire à la dose de 1 g. par jour. Elle permet d'augmenter la sidérémie jusqu'à 10 fois son taux habituel.

L'augmentation de la sidérurie entraînerait un accroissement de l'absorption.

- 9 - Les saignées (83) ne peuvent être utilisées que chez les malades pas trop anémiques. Elles permettent de soustraire une quantité importante de fer et stimulent l'érythropoïèse.

Les phlébotomies répétées pourraient retarder l'échéance des transfusions et de l'hémochromatose.

Le traitement n'est pas spectaculaire, on associe actuellement le phosphate de pyridoxal, les androgènes, la desferryoxamine.

Les saignées ne sont possibles que si l'anémie n'est pas trop intense.

Les transfusions sont le dernier recours. Elles ne doivent être faites que devant une anémie profonde avec mauvaise tolérance fonctionnelle, et il n'est pas nécessaire de ramener l'hémoglobine à 14 - 15 g/l.

La fréquence des transfusions augmente au cours de l'évolution.

Traitement des ARMP et des transformations blastiques des ASIA.

L'association androgènes corticothérapies (cortisone = 2 mg/kg), permet, sinon une amélioration, du moins une évolution non remarquablement stable (152).

Un essai de chimiothérapie par la rubidomycine a été entrepris dans 3 cas par B. DREYFUS et Coll. (152).

L'aplasie survenue avec des doses peu élevées (1 à 3 mg/Kg) fut sévère, suivie par une rémission complète et brève chez 2 malades et une rémission incomplète chez un malade.

Ces résultats confirment la grande sensibilité de ces malades à la chimiothérapie et les résultats assez décevants de cette thérapeutique.

L'expérience de chimiothérapie dans les syndromes de DI GUGLIELMO semble un peu meilleure, mais les résultats sont encore loin d'être satisfaisants et les statistiques insuffisantes pour savoir si les survies des malades traités sont supérieures de façon significative.

PLACE DANS LA NOSOLOGIE

=====

En 1967, Richard W. VILTER, John J. WILL et Thomas JARROLD, dans un article sur les anémies réfractaires avec moelle hyperplasique, proposent une nouvelle classification des anémies réfractaires (20).

Ils divisent les anémies R. en 5 types auxquels ils ajoutent un sixième type qui comporte les AR avec moelle aplastique.

- le premier type correspond aux anémies réfractaires sidéroblastiques.

- le deuxième type a certains caractères communs avec la première, mais elle atteint aussi bien les enfants que les adultes. La moelle est hypoplasique au début, suivie dans l'année ou les années suivantes d'une érythroblastose avec érythropoïèse inefficace. Ces malades développent moins facilement une hémossidérose, l'évolution est longue, marquée par des périodes de rémission et d'exacerbation. Le syndrome de BLACKFAN et DIAMOND, les anémies décrites chez les sujets atteints de carence en riboflavine induite par la galactoflavine, de KWASHIORKOR, de thymome, de lymphosarcome lymphocytaire, de cancer, d'intolérances médicamenteuses (diphénylhydantoïne, isoniazide PAS)

- le troisième type est caractérisé par une neutropénie et une thrombocytopénie ou une pancytopénie sévère.

Il existe une érythroblastose "mégalo-blastoïde", les nucléoles sont normaux ou anormaux, on peut observer quelques ring-sidéroblastes. Il n'y a pas de surcharge martiale.

La série granuleuse est anormale. La chromatine des cellules matures est en masse compacte. Les phosphatases granulocytaires sont très augmentées ou nulles.

Les mégacaryocytes sont rares ou absents, de nombreux malades ont été soumis à un toxique. L'évolution se fait vers une leucémie myélomonocytaire, une myélofibrose, une érythroleucose, une anémie aplastique. Le syndrome de DI GUGLIELMO pourrait faire partie de ce groupe. De même pourrait-on introduire dans ce groupe les ARMP.

- le quatrième type est caractérisé par une pancytopénie avec moelle hyperplasique ou normale qui pourrait correspondre à un hypersplénisme primaire.

- le cinquième type est une anémie réfractaire mégalo-blastique. Cette anémie pourrait être sensible à la pyridoxine, la vitamine C, l'acide folique.
- le sixième type est une anémie aplastique idiopathique ou toxique.

Cette classification permet de réunir les anémies réfractaires qui, comme nous l'avons vu dans les cas d'ASIA, d'ARMP, d'érythro-leucose de syndrome de DI GUGLIELMO, ont en commun toute une série d'anomalies à des degrés variés.

L'anémie sidéroblastique est-elle finalement une maladie maligne ?

Si la définition de la malignité est une évolution de mal en pis, on peut dire que l'ASIA est maligne, mais que son évolution est souvent très longue.

Les AS secondaires ne semblent pas de même nature et la sidéroblastose ne pas avoir la même signification. La régression sous traitement et l'évolution souvent favorable permettent de les isoler et d'être plus optimiste.

Il semble qu'actuellement on puisse regrouper les ASIA, les ARMP, le syndrome de DI GUGLIELMO, les anémies avec Iron Loading.

Le terme d'anémie réfractaire résume l'atteinte de la lignée rouge et leur résistance aux traitements dont nous disposons, mais elle laisse un peu dans l'ombre l'existence d'une atteinte de la lignée granuleuse constante, plus ou moins intense, et les anomalies plaquettaires présentes à des degrés divers.

Les anémies sidéroblastiques d'abord définies par la présence de sidéroblastes se sont subdivisées pour se regrouper avec d'autres hémopathies qui ont en commun la longue évolution, l'anémie réfractaire, l'atteinte des trois lignées. L'évolution leucémique étant plus fréquente dans les ARMP et la myélose érythrique, mais étant possible dans les anémies sidéroblastiques.

C O N C L U S I O N

=====

Les trois lignées myéloïdes semblent atteintes dans tous les cas d'anémie réfractaire.

L'atteinte de la lignée rouge semble résulter de plusieurs mécanismes : destruction intramédullaire d'érythroblastes, troubles de la synthèse de l'hémoglobine, destruction excessive d'une fraction ou de la totalité de la population érythrocytaire.

On rencontre des populations multiples d'érythroblastes et d'érythrocytes porteurs d'anomalies biochimiques, multiples et distinctes, des troubles du métabolisme du fer dans les AS.

Il est logique d'imaginer que c'est l'association dans les cellules souches à destinée érythrocytaire d'anomalies multiples qui est responsable d'un trouble particulier. Le même raisonnement peut s'appliquer aux lignées plaquettaires et granulocytaires.

La raison des anomalies biochimiques et du caractère multiclonal de la maladie n'est pas établie, mais il est possible qu'il s'agisse des lésions chromosomiques multiples.

L'existence d'anomalies chromosomiques dans les AS comme dans les leucémies aigües plaident en faveur de l'hypothèse selon laquelle l'AS pourrait être un état préleucémique de même l'évolution d'un certain nombre d'AS en L.A. est troublante. Les études cytologiques ont permis de mettre en évidence des cellules de la lignée granuleuse anormales dans les AS. L'anémie SA n'est donc pas seulement une maladie de la lignée rouge mais aussi de la série granuleuse.

Les anomalies plaquettaires sont plus discrètes dans les AS et il faut avoir recours à des techniques fines pour découvrir ces troubles de fonctionnement.

Les anomalies chromosomiques sont dans certains cas radioinduites ou chimioinduites (rôle du benzolisme).

Il est établi qu'elles sont parfois réversibles et que les anomalies hématologiques évidentes d'une AR, les anomalies biochimiques qui les accompagnent et parfois expriment seules la maladie cellulaire, peuvent disparaître avec le temps.

La raison de ce rejet des populations anormales au cours de ces états préleucémiques est inconnue.

La chimiothérapie intensive qui a permis des progrès étonnants dans le traitement des leucémies, semble difficile à manier et de résultat incertain dans les anémies réfractaires.

Les transfusions, l'androgénothérapie, la corticothérapie permettent chez les malades souvent âgés, une évolution assez longue et leur hémopathie n'est pas toujours la cause immédiate de leur décès.

- : - : - : - : - : - : - : - : - : -

BIBLIOGRAPHIE

=====

I - GRUNEBERG

The anémia of flexed tailed mice (mus muscularis) siderocytes
J. GENETICS 44, 246-272, 1942.

2 - COOLEY J.B. (1945)

A severe type of hereditary anemia with elliptocytosis
interesting sequence of splenectomy
AMER J. MED. SCI 209 561.

3 - DACIE J.V. AND DONIACH 1947.

The basophilie property of iron containing granules in siderocytes
J. PATH BACT. 59 684.

4 - Mc FADZEAM, AJS and DAVIS 1947

Iron staining erythrocytic inclusions with especial reference to acquired hemolytic anemia
GLASG. MED. J. 28 237.

5 - RUNDLES and FALLS

Hereditary (sex linked) anemia
AM. J. MED. SCI. 211 641 1946.

6 - BJORKMAN

Chronic refractory anemia with sideroblastic
Bone marrow - a study of 4 cases
BLOOD II 250 (1956).

7 - HEILMEYER, KEIDERLING, BILGER, BERNAUER UBER

Chronische refraktäre anemia mit sideroblastischen Knochenmark
(anemia refractoria sideroblastica)
FOL HAEMAT (NF) 2, 49, 1958.

8 - DACIE, SMITH, WHITE and MOLLIN

Refractory normoblastic anemia = a clinical and haematological study of 7 cases.
BRIT. J. HAEMAT. 5, 56, 1959.

9 - HEILMEYER, EMMERICH, HENNEMANN, SCHUMBOTHE KEIDERLING, LEE, BILGEK, BERNAUEK

Anemia hypochromia sideroachrectica hereditaria
SCHWEIZ MED WCH 87, 1237, 1957.

- IO - RHOAD, BARKER
Refractory anemia analysis of 100 cases
J.A.M.A. 1938 110 p. 794.
- II - BARBARA H., MAC GIBBON et D.L. MOLLIN
Sideroblastic anemia in man = observations on seventy cases
- I2 - J. BERNARD, P. LORTHOCARY, J.P. LEVY, M. BOIRON, Y. NAJEAN
et J. TANZER
Les anémies normochromes sidéroblastiques primitives
N. REVUE F. D'HEMAT. Tome 3 1963 N° 6 P. 725-748.
- I3 - VILDE, LEUTENEGGER, DUFOUR, C. HOPFNER, F. LACOUR, T. PRON
Trois cas d'anémies sidéroblastiques acquises et idiopathiques
CAHIERS DE MEDECINE 1970 II (I) 17-24.
- I4 - HERRIGAN ET HARRIS
Pyridoxine responsive anemia-analysis of 62 cases
ADVANCES IN INT. MED. 1964, 12, 103.
- I5 - MILLS ET LUCIA 1949
Familial hypochromic anemia associated with postsplenectomy erythrocytic inclusion bodies
BLOOD 4, 891.
- I6 - HEILMEYER, EMMERICH, HENNEMAN, KEIDERLINE LEE, BILGER,
SCHUBOTHE 1958
Über
eine chronische hypochrome anämie bei zwei geschwistern
auf grundlage einer eisenverweitungstörung
(anemia hypochromia sideroachrestica hereditaria)
FOLIA HAEMAT (FRANKFURT NF 2,61).
- I7 - DACIE, SMITH, WHITE, MOLLIN 1959
Refractory normoblastic anemia aclinical and haematological study of seven cases
BRIT. J. HAEMAT 5-56.
- I8 - MOLLIN
A symposium on sideroblastic anemia
Introduction sideroblasts and sideroblastic anaemia
BRIT. J. HAEMAT 1965 II, 41.
- I9 - JOHN D., HINES ET JOSEPH A. GRASSO
Seminars in hematology
VOL. 7 N° I (January) 1970.
- 20 - RICHARD W. VILTER, JOHNNY WILL AND THOMAS JARROLD
Refractory anemia with hyperplastic bone marrow (aregenerative anemia)
Seminars in hematology vol. N° 3 JULY 1967 p. 175-193.

- 21 - VERLOOP, W. PLOEM.
Ereditary hypochromic hypersideraemic anaemia
IRON METABOLISM 376 - 387 1964.
- 22 - ZITTOUN
Sideroblastes et anémies sideroblastiques
GAZETTE M. DE FRANCE TOME 75 N = 14, 2953 1968.
- 23 - J. BERNARD, M. BESSIS, M. BOIRON, R. MALASSENET, J. CAROLI
Anémie hypochrome hypersidérémique sans anomalies de l'hé-
moglobine.
REVUE D'HEMATOLOGIE T. 15 N° 4 - 318 1960.
- 24 - KAPLAN E., ZUELZER and MOURIQUANT C. 1954
Sideroblasts, a study of stainable non hemoglobin iron
in marrow normoblasts
BLOOD 9, 203.
- 25 - DOUGLAS, AS AND DACIE 1953
The incidence and significance of iron containing granules
in human erythrocytes and their precursors.
J. CLIN. PATH. 307.
- 26 - PAPPENMEIMER A.M., THOMPSON W.P., PARKER D. AND SMITH K.E.
1945
Anemia associated with unidentified erythrocytic inclusions
after splenectomy
QUART. J. MED. N X 14 75.
- 27 - DACIE AND MOLLIN
Siderocytes, sideroblasts and sideroblastic anemia
ACTA MED SCAND 179 SUPP. 445, 1965.
- 28 - TSUKADA, SHINIZU, MIWA, ASAI ITO A CASE OF ACQUIRED PRI-
MARY SIDEROBLASTIC ANEMIA
JAPAN, J. CLIN. HEMAT. 8 470 1967.
- 29 - WULTUX, LAUZERETTI ET SCHRIES
Marrow defect in idiopathic ineffective erythropoiesis
ANN INT MED 68, 1005 1968.
- 30 - R. ZITTOUN, A. GAJDOS, Y. NAJEAN, A. LEMONIER et J. BOUSSER
Les anémies sidéroblastiques idiopathiques acquises et
une cytologie cytochimique et métabolique;
NRF HEMAT. 5 - 865 1965.
- 31 - ALBAHARY ET BOIRON
Anémie primitive réfractaire avec hypersidérose sanguine
médullaire et hépatique.
ACTA MED. SCAND. 163 - 429 - 1959.

- 32 - MOLLIN DL and DACIE 1960
Further observation on refractory normoblastic anaemia
PROC 7th CONGR. EUROP SOC HAEMAT.
LONDON 1959 p. II P. 74 KARGER BERSEL.
- 33 - BOWMAN W.D. 1961
Anormal "Ringed" sideroblasts in various hematologic and
non hematologic disorders
BLOOD 18 662.
- 34 - BESSIS M. et BRETON GORIUS 1956
Granulés ferrugineux observés au microscope électronique
dans les cellules de la moelle osseuse et dans les sidé-
rocytes.
C R ACAD SCI PARIS 243, 1235.
- 35 - BESSIS et BRETON GORIUS 1957
Aspects du fer dans les coupes d'organes examinés au mi-
croscope électronique
CR. ACAD. SCI. PARIS 245 1271.
- 36 - BESSIS et BRETON GORIUS 1959
Ferritin and ferruginous micelles in normal erythroblasts
and hypochromic hypersideremic anemias
BLOOD 14 423.
- 37 - BESSIS et BRETON GORIUS 1962
Differences entre sidéroblastes normaux et pathologiques -
étude au microscope électronique.
N.R.F. HEMAT 2, 629.
- 38 - R. ZITTOUN et J. BOUSSER 1965
Les sidéroblastes et la coloration des érythroblastes
par le PAS dans les différentes catégories d'anémies
REV. FRANC. ETUDES CLIN ET BIOC. 1965 - 657 - 660.
- 39 - DAMESHEK ET BALDINI
The DI GUGLIELMO syndrom
BLOOD 1958, 13, 192.
- 40 - MERKER
The differentiation between anemia sideroblastica refrac-
toria and erythremic myelosis by cytochemical methods
PROC 9th CONGR. EUROP. SIC. HAEMAT LISBONNE 1963, II,
290, 295.
- 41 - DOUGLAS AND DACIE 1953
The incidence and signifiene of iron containing granules
in human erythrocytes and their precursor.
J. CLIN. PATH 6, 307.

- 42 - M. BESSIS, B. DREYFUS, BRETONGORIUS, C. SULTAN
Etude au microscope électronique de onze cas d'anémies réfractaires avec enzymopathies multiples.
Nouv. REV. FR. D'HEMAT. 1969 Tome 9 N° I P. 87-104.
- 43 - RIFKIND (RA) DANON (D) MARKS (DA)
Altérations in polyribosomes during erythroid cell maturation
J. CELL BIO 22 599 1964.
- 44 - BESSIS M. BRETONGORIUS
Ultrastructure du proerythroblaste
NRF HEMAT R. 529, 1961.
- 45 - Y. NAJEAN 1967.
L'érythropoïèse inefficace
REVUE DU PRATICIEN R. XVII N° 17 PP. 2508-2522.
- 46 - M. POLONOVSKI 1967
Métabolisme des porphyrines
BIOCHIMIE MEDICALE FASCICULE II MASSON.
- 47 - LONDON M.
The biosynthesis of hemoglobin and its control in relation to some hypochromic anemia in man.
Suppl. SCAND J HEMAT 1965 Série Hemat. I à 25.
- 48 - DE TRAVERSE, COQUELET
Données récentes sur la biochimie des hémoglobines normales et pathologiques.
REV. PRATICIEN N° 23 2997 30 13.
- 49 - J.M. KATZ and J.M. JANDL
The role of transferrin in the transport of iron into the developing red cell.
Iron metabolism springer verlag
BERLIN, GOTTINGEN, HEIDELBERG 1964, PP. 103 117.
- 50 - Y. NAJEAN, R. ARDAILLOU, J. BERNARD
REV. FRANC. ETUD. CLIN. BIOL. 7 605 1962
- 51 - GOLDBERG
Lead poisoning A disorder of heme synthesis
SEMINARS HEMAT. 5 424 1968.
- 52 - BESSIS M. ET BRETONGORIUS
Iron metabolism in the bone marrow as seen by electron microscopy - a critical
REVIEW BLOOD 19 625, 1962.
- 53 - ROSENTHAL D.S., SKARIN A.T. and MALONEY W.C.
Serum lactic dehydrogenase in refractory anemia
ACTA HEMAT. 40 187 1968.

- 54 - SCHILLING R.F.
Intrinsic factor studies II
The effect of gastric juice on the urinary excretion or
radio activity after the oral administration of radio-
active vitamin B12
- 55 - VERLOOP M.L.
Sideroachrectic anemia
Proc th CONG INT SOC HAEMATOLOGY
STOCKHOLM 1964 APLASTIC ANEMIA.
- 56 - WATERS AM AND MOLLIN 1961
Studies on the folic acid activity in human serum
J. CLIN. PAT M. 14 335
- 57 - HERBERT 1961
The assay and nature on folic acid activity in human
serum
J. CLIN INVEST 48 81.
- 58 - KOHN, MOLLIN, AND ROSENBAICH 1961
Conventional voltage electrophoresis for formiminoglutamic
acid and determination in folic acid deficiency.
J. CLIN. PATH. 14 345.
- 59 - CHANARIN AND BENETT 1962
A spectrophotometric method for estimating formiminoglutamic
acid and urocanic acid.
BRIT MED. J. 27.
- 60 - LEPKOVSKY S., ROBOZ, HAAGEN SMIT 1943
Xanthurenic acid and its role in the tryptophane metabo-
lism of pyridoxin deficiency state.
J. BIOL. CHEM. 149, 195.
- 61 - GREENBERG L.D., BOMR D.F., M.C. GRATH AND RINEHART J.F.
1949
Xanthurenic acid excretion in the human subject on a pyri-
doxine deficient diet
ARCH BIOCHEM 21, 237.
- 62 - WACHSTEIN M., and GUDAITIS A. 1952
Detection of vitamin B6 deficiency - utilization of an
improved method for rapid determination of xanthuremic
acid in urin.
- 63 - HARRIS J.W. and HERRIGAN D.
Pyridoxins responsive anemia and variations on the theme
analysis of 72 patients.
VITAMINS HORMONES N.Y. 22 721 1964.

- 64 - VERLOOP Mc
Sideroachrestic anemias
SER. HAEMAT 5-18 1967.
- 65 - HIN ES J.D., and LOVE D.S.
Determination of serum and blood pyridoxal phosphate concentrations with purified rabbit skeletal muscle apo phosphorylase.
J. LAB CLIN MED 73, 343, 1964.
- 66 - GOLDBERG (A)
Sideroblastic anemia : a commentary
BRIT. J. HAEMAT II, II4, 1965.
- 67 - BOUSSER J., ZITTOUN R.
Les anémies sidérolastiques idiopathiques acquises : étude de 15 cas -
BULL. SOC. MED. HOP. PARIS 1965, II6, 977.
- 68 - GOLDBERG A., ASHENBRUCKER M., CARWRIGT C.E., WINTROBE M.
Studies on the biosynthesis of heme in vitro by avian erythrocytes.
BLOOD II 82I 1956.
- 69 - BJORKMAN
Anemia refractoria sideroblastica
8ème congrès EUROP. HEMAT. VIENNE I, 259, 1961.
- 70 - HEILMEYER
Sideroachrestic anaemias
Introduction for Lisbon Symposium 9th CONGR. SOC. EUROP. HAEMAT.
KARGER BASEL LISBON II - 240 - 1963.
- 71 - LICHTMAN (HC) et FELDMAN (F).
In vitro pyrrole and porphyrine synthesis in lead poisoning and iron deficiency
J. CLIN INVEST 42, 830, 1963.
- 72 - GAJDOS A., GAJDOS TOROK (M) et BENARD (M)
Métabolisme des porphyrines et synthèse de l'hème au cours du saturnisme expérimental 2ème colloque international de biologie de Saclay sur les maladies du métabolisme des porphyrines 1960 -
PRESSES UNIVERSITAIRES FRANCE 1962 925.
- 73 - RUBINO (G.F.)
The role of lead in porphyrin metabolism -
Symposium on the normal and pathological métabolism of Porphyrin.
TURINO 1961 MINERVA MED. ED. - P. 40.

- 74 - LOCKHEAD (AC) et GOLDBERT (A)
The enzymatic formation of haem by human and rat tissues
BIOCHEM. J. 78 146 1961
- 75 - GAJDOS (A) GAJDOS-TOROK (M) et BENARD (J).
Etude par le fer radioactif de l'enzyme catalysant la
biosynthèse de l'hème.
SANG 30, 459, 1959.
- 76 - BOUSSER J., GAJDOS (A), GAJDOS TOROOK (M).
BILSKI PASQUIER et R. ZITTOUN
Anémie sidéroblastique idiopathique acquise : incorpora-
tion de la glycine 2 C¹⁴ dans l'hème et la globine des
érythroblastes médullaires in vitro
N R F D'HEMAT 7 847 1967.
- 77 - MALLARME J., BESSIS M., GAJDOS A., GAJDOS-TOROK M.,
BOIVIN P. ET NICOLO
Etude clinique et biologique d'un cas d'anémie hypochrome
hypersidérémique, porphyrinoprive non thalassémique.
SANG 31, 757, 1960.
- 78 - HELLER P., VAN STONE J., APPLE D., COLEMAN R.D.
Defective globin synthesis in hypochromic hypersideremic
anemia (X Thalassemia 3).
BLOOD 25 635 1965.
- 79 - STEINER M., BALDINI M., et DAMESHEK W.
Heme synthesis in "refractory" anemias with ineffective
erythropoiesis
BLOOD 22 810 1963.
- 80 - LEE G.R., CARTWRIGHT G.E. et WINTROBE M.
The response of free erythrocyte protoporphyrin to dyrido-
xine therapy in a patient with sideroachrestic (sidero-
blastic) anemia.
BLOOD 27, 557, 1966.
- 81 - BOTTOMLEY (S.S.)
Observations on free erythrocyte protoporphyrin in sidero
achrestic anemia
CLIN. CH. M. ACTA 12, 542, 1965.
- 82 - BROWN E.G.
Evidence for involument of ferrous iron in brosynthesis
of delta amino levulinic acid by chicken erythrocyte pre-
paration
NATURE 182, 313, 1958.
- 83 - ZITTOUN R., BOUSSER J. BILSKI-PASQUIER G.
Effet des saignées dans l'anémie sidéroblastique idiopathi-
que acquise
NRF D'HEMAT. 7, 855, 1967.
- 84 - BISHOP R.C. et HATAWAY T.R.
The failure to inhibit heme synthesis by iron
CLIN RES. 8 207 1960.

- 85 - CHANARIN I, MOLLIN D.L., ANDERSON B.B.
Folic acid deficiency and the megaloblastic anemia
PROC. ROY. SOC. MED. 1958, 51, 757.
- 86 - MOLLIN D.L., WATERS A.M., et HARISS E.
Clinical aspects of the metabolic interrelationships
between folic acid and vitamin B12
IN 2° SYMP. EUROP. SUR LA VIT. B12 ET LE FACTEUR INTRINSEQUE
HAMBOURG 1961, STUTTGART 1962, ENKE ed p. 737.
- 87 - HOFFBRAND AV., CHANARIN (I), SZUR, WATERS A.M., KREMENCHUKY
(S) et MOLLIN D.L.
Megaloblastic erythropoiesis in myelosclerosis and other
myeloproliferative condition en préparation 1966.
- 88 - HOFFBRAND (AV, KREMEN CMUZKYLJ) SZUR et MOLLIN (D.L.)
Serum lactic deshydrogenase activity and folate deficiency
in myelosclerosis and other haematological diseases
BRIT. MED. J. 1966, 1, 577.
- 89 - FORSHAW J., HARWOOD L., WEATHERALL (D.J.)
Folic acid deficiency and megaloblastic erythropoiesis in
myelofibrosis.
BRIT. MED J. 1964 (1) 671
- 90 - HOFFBRAND (Au) KREMENCHUKY (J) SZUR et MOLLIN (DC)
Folate deficiency in myelosclerosis and polycythemia vera
C R X° cong. EUROP. HEMATOLOGIE STRASBOURG 1965
BALE 1966 KARGER.
- 91 - GIRWOOD RM
Folic acid excretion studies in the investigation of malignant
disease
BRIT MED. J. 1952 2 - 741.
- 92 - GIRWOOD (R.M.)
The role of folic acid in the blood disorders
BRIT MED. BULL 1959, 3, 235.
- 93 - BERTINO (J.R.) HELLMAN (J) et IANOTTI (A.T.)
Low levels of serum folate in patient with carcinoma of the
head and neck cancer chemother
REP 1963 28 21
- 94 - MAGNUS (E.M.)
Low serum folic acid in malignancy
BRIT. MED J. 1963, 2, 302.
- 95 - RAMA-RAO (PB) LAGERLOF (B) EINHORN (J) REIZENSTEIN (P)
Low serum folic acid in malignancy lancet 1963, 1, 1192

- 96 - WATERS (A.M.)
Folic acid metabolism in the megaloblastic anemias
THESE MED. LONDRES 1963.
- 97 - ROSE (D.P.)
Folic acid deficiency in leukemia and lymphomas
J. CLIN PATH 1966, 19, 29.
- 98 - SWENDSEID (M.E.) SWANSON (A.L.) MEYERS ET BETHELL FM.
The nutritional status of folic acid in persons with leukemia and its possible relation to effects of aminopteryn therapy
BLOOD 1952, 7, 307.
- 99 - HOFFBRAND (A.V.) KREMENCHUKY (J) HOBBS(J.R.) et MOLLIN (Dc)
The pathogenesis of megaloblastic erythropoiesis in myelomatosis
en préparation 1966.
- 100 - MORELL (M) SAVOIE (J.C.) et LONDON (IM)
The biosynthesis of heme and the incorporation of glycine into globin in rabbit bone marrow in vitro
J. BIOL. CHEM. 233, 923, 1958.
- 101 - BENARD (H) GAJDOS-TOROK (M)
Porphyries
BAILLIERE ET FILS edit. PARIS 1958.
- 102 - CAROLL (J) BERNARD (J) BESSIS (M) COMBRISSE (A)
MALLASSEN (R) et BRETON (J)
Hémochromatose avec anémie hypochrome et absence d'hémoglobine anormale - étude au microscope électronique.
PRESSE MED. 73, 2, 819, 1965.
- 103 - GARSON (M) TISMKOFF, NORMAL (B) GRANVILLE, ROBERT ROSEN ET DAMESHEK
Excrétion of delta aminolevulinic acid in lead intoxication
HAEMAT 19, 321, 1958.
- 104 - HEILMEYER (L)
Disturbances in heme synthesis - special consideration of the sideroachrestic anemias and erythropoietic porphyrias
SPRINGFIELD ILL, CHARLES C. THOMAS 1966 pp. 103 - 178.
- 105 - HEILMEYER (L)
In vitro testing of the B6 sensitive anemias
BLUT 16, 1, 1967.
- 106 - VAURA (J.D.) et POFF (J.A.²)
Heme and pophyrin synthesis in sideroblastic anemia
J. CAB. CLIN. MED. 69, 904, 1967.

- IO7 - WULTUCK (G) LANZEROTTI (A.K.) and SCHRIER
Marrow defect in idiopathic ineffective erythropoiesis
ANN. INT. MED 68 1005 1968.
- IO8 - JC. DREYFUS AND G. CHAPIRA
The metabolism of iron in haemochromatosis iron metabolism
P. 296 1964 SPRINGER-VERLAG BERLIN GOTTINGEN HEIDELBERG
- IO9 - NASEANY et N. ARDAILLOW
N.R.F. d'HEMAT. 3 82 1963
- II0 - WHERBY (MS) and L.G. JONES
CLIN RES (U.S.A.-) 20 24 1962.
- III - Y. NAJEAN, N. ARDAILLOU, C. DRESCH, P. TUBIANA
Technique d'étude de l'érythropoïèse à l'aide du fer radioactif
REV. FRANC. ETUDES CLIN. ET BIOC. 1965 321 324
- II2 - B. DREYFUS, M. ROCHANT et C. SULTAN
Anémies réfractaires
Enzymopathies acquises des cellules souches hématopoïétiques
N.R.F. D'HEMAT. 1969 T.9 N°1 pp. 65
- II3 - CROSBY
The control of iron balance by intestinal mucosa
BLOOD 1963 22-441
- II4 - B. DREYFUS, M. ROCHANT, C. SULTAN et G. CATZ
Hémochromatose et hémopathies
REVUE GENERALE - SOC. MED. DES HOP. DE PARIS
II7 1966 N° 10 PP. 929 943.
- II5 - BOWMAN (X.C.)
Reversible sideroblastic anemia during infections mononucleosis : report of a case.
ROCKY MOUNTAIN MED. J. 64 - 47 - 1967.
- II6 - DANIELI (G) MAJETTI (G) SANIGORGI (F) et PENSABENI (C)
Forma sideroachrestica dell anemia in corso di uremia cronica
G. CLIN. MED. 45 885 1964.
- II7 - GOODMAN (J.R.) et HALL (S.G.)
Accumulation of iron in mitochondria of erythroblasts
BRIT. J. HAEMAT 13, 335, 1967.
- II8 - Mc CURDY (P.R.) et DONOHEE (R)
Pyridoxine responsive anemia conditionned by isonicotinic acid hydrazide
BLOOD 27, 352, 1966.

- I19 - Mc CURDY (P.R.) DONOHUE (R) et Mc GOVERN
 Reversible sideroblastic anemia caused by pyrazinoic acid
 (Pyrazinamide)
 ANN. INT. MED. 64, 1280, 1966.
- I20 - HINES (J.D.)
 Reversible megaloblastic anemia and sideroblastic abnormalities in aplastic patients
 BRIT J. HAEMAT. 16, 87, 1969.
- I21 - ELVES (M.N.) BOURNE (M.J. et JSRAELS (M, C, G)
 Pyridoxine responsive anemia determined by an xlinked gene.
 J. MED. GENET. 3, 1, 1966.
- I22 - LEE (G.R.) CARTWRIGHT et WINTROBE
 The response of free erythrocyte protoporphyrin to pyridoxine therapy in a patient with sideroachrestic anemia
 BLOOD 27, 557, 1966.
- I23 - LOSOWSKY (M.S.) and HALL (R)
 Hereditary sideroblastic anemia
 BRIT. J. HAEMAT 11, 70, 1965.
- I24 - PRADAD (A.S.) TRANCHIDA (C) KONNO, BERMAN, ALBERT, SING, BREWER (G)
 Hereditary sideroblastic anemia and G.6 P.D. deficiency in a negro family
 J. CLIN. INVEST. 47, 1415, 1968.
- I25 - LEE (G.R.) Mc DIARMID (WD) CARTWRIGHT (GE) et WINTROBE (G)
 Hereditary xlinked sideroachrestic anemia the isolation of two erythrocyte population differing in a blood type and porphyrin content
 BLOOD 32, 59, 1968.
- I26 - F.J. CLETON et A.P.R. BLOCK
 Post transfusional haemosiderosis iron metabolism international symp.
 AIX EN PROVENCE 1963, P. 347.
- I27 - ELLIS (J.T) SCHULMAN (I) and SMITH (C.M.)
 AMER J. PATH 30 287 1954.
- I28 - CAROLI (J) BERNARD (J) BESSIS (M) COMBRISSE (A) MALASSENE (R) BRETON (J)
 PRESSE MEDICALE (F) 2, 1991 1957.
- I29 - BOTHWELL (T.H.) and (C.A.) FINCH
 Iron metabolism
 LITTLE, BROWN et Co BOSTON 1962.

- I30 - BLOCK (M) BETHARD (W) et JACOBSON (L) J. LABORAT
CLIN. MED (USA) 40, 781, 1952.
- I31 - WYATT (J.P.)
ARCH PATH (USA) 61, 56, 1956.
- I32 - SHELDON (SM)
Haemochromatosis
OXFORD UNIVERSITY PRESS LONDON 1935.
- I33 - FINCH (S.L.) et FINCH (C.A.)
MEDICINE (USA) 34, 381 1955.
- I34 - BOTHWELL (T.M.) et ISAACSON (I)
BRIT. MED. J. 1962, I, 522.
- I35 - CAZAL (P) et MIROUZE (J)
Etude histopathologique des surcharges sidériques en hé-
patologie
PATH. et BIOLOGIE 845 Juin 1958.
- I36 - BJORKMAN (S.E.)
Prognosis and therapy of acquired form of sideroachrestic
anemia
PROC 9 th CONGR EUROP. SOC. HAEMAT. 1963 LISBON pp.
273 276 (KARGER, BASEL, NEW YORK).
- I37 - BARRY (W.E.) et DAY (M.J.)
Refractory sideroblastic anemia, clinical and hematologic
study of ten cases
ANN. INTERN. MED. 61, 1029, 1044, 1964.
- I38 - VERLOOP (M.C.) et BOS (C.C.)
Differential diagnosis between Bjorkmans anemia refractoria
sideroblastica and erythraemic myelosis (DI GUGLIELMO'S
DI sease).
PROC. 9th CONGR. EUROP. HAEMAT. LISBON pp. 964 970
KARGER, BASEL, NEW YORK. 1963.
- I39 - FERRERAS, VALENTI, ROZMANC et WOESSNER
Anémies refractaires sideroblastiques preneoplasiques
N. R. F. HEMAT. 4, 519 - 522 1964.
- I40 - S. SILBERMAN et E. KRMPOTIC
Refractory anemia with leukemic transformation and chromo-
somal change (USA)
ACTA HAEMAT 41, 186 - 192 (1969).
- I41 - R. ANDRE, G. DUHAMEL et A. NASMAN
Anémie sidéroblastique réfractaire acquise et leucémie
aigüe terminale
ANN. MED. INT. Février 1970 - 121 N° 2 pp. 223 230.

- I42 - P. BOIVIN, C. GALAND et B. DREYFUS
 Activités enzymatiques érythrocytaires au cours des anémies réfractaires
 N. R.F. d'HEMAT. 1969 T.9 N° I pp. 105-112
- I43 - CH. SALMON, M. ROCHANT, P. MANNONI, J.P. CARTRON, A. JACQUET, G. LIBERGE et B.DREYFUS
 Etude des modifications des antigènes de groupes sanguins dans II cas d' "anémies réfractaires".
 N. R.F. d'HEMAT. 1969 T.9 N° I pp.113-124.
- I44 - CH. SALMON
 Données quantitatives et hémodynamiques sur les modifications leucémiques des groupes A B O
 PROC. X Th. CONGR. INT. SOC. OF BLOOD - TRANSFUSION - 1964 STOCKHOLM pp. 337 - 342 1965.
- I45 - WATKINS (C.M.) et MORGAN (W.T.)
 Possible genetical pathway for the biosynthesis of blood group mucopolysaccharides VO SANG 4, 97, 1959.
- I46 - DAMESHEK (W)
 Pernicious anemia megaloblastosis and the DI GUGLIELMO syndrome
 BLOOD 13, 1085, 1958.
- I47 - J. DE GROUCHY, C. DE NAVA, R. ZITTOUN et J. BOUSSER
 Analyse chromosomique dans l'anémie sidéroblastique idio-pathique acquise
 N. R.F. d'HEMAT. T.6 1966 N° 3 pp. 367 388.
- I48 - DAMESHEK (W)
 Sideroblastic anemia = is this a malignancy ?
 BRIT. J. HAEMAT 11, 52, 1965.
- I49 - J. CAEN, Y. SULTAN, B. DREYFUS
 Etude des fonctions plaquettaires dans 7 cas d'anémie réfractaire
 N. R.F. d'HEMAT. 1969 T.9 pp. 128-129.
- I50 - GOGUEL A. CAVIGNEAU (A) et BERNARD J.
 Les leucémies benzémiques de la région parisienne entre 1950 et 1965 (étude de 50 observations)
 N. R.F. d'HEMAT. 7, 465, 1967.
- I51 - Y. NAJEAN, G. SCHAISON, C. DRESCH et N. ARDAILLON
 Evolution tardive des pancytopénies chroniques traitées par les androgènes.
 N. R.F. d'HEMAT. 1969 T. 9 N° I pp. 23-32.
- I52 - B. DREYFUS, H. ROCHANT, C. SULTANT, J.P. CLAUVEL, J. YVART et A.M. CHESNEAU
 Les anémies réfractaires avec excès de myéloblastes dans la moelle.
 PRESSE MEDICALE FEVRIER 1970 78, N° 8.

I53 - EHRLICH P.

Über einenfall von anemie mit bermerkungeu uber regenerati-
ve veränderungen des knochen marks
CHARITE - ANN. I3, 300, I885.

I54 - LUZZATTO A.M.

Sull anemia grave megaloblastica sensare porto ematologica
correspondente (anemia pseudoplastica).
RIV. VEN. 47, I93, I907.

I55 - BECK E.A.

Reversible sideroachrestic disorder after treatment with
chloramphenicol
HELV. MED. ACTA 34 : supp. I39, I967.

I56 - GOODMAN J.R. et HALL S.G.

Accumulation of iron in mitochondria of erythroblasts
BRIT. J. HAEMAT I3 : 335 I967.

I57 - B. DREYFUS, M. ROCHANT, C. SULTAN, B. VARET, J. BRETON
GORIUS et Y. YVART

Anémies réfractaires ou dysérythropoïèses acquises
Etude clinique et biologique.
REV. PRAT. I97I, 2I, 9 2I Mars I97I.

I58 - JOSEPHS (M.W.)

Absorption of iron as a problem in human physiology.
BLOOD I3 - I I958.

I59 - Y. NAJEAN et N. ARDAILLOU

Méthodes de mesure de l'absorption du fer.
N. R.F. d'HEMAT. VOL. 7 N° 7 I967 pp. 270 277

I60 - ASTALDI (G) MEARDI et LISINO T.

The iron content of the jejunal mucosa obtained by Crosby's
biopsy in hemochromatosis and hemosiderosis
BLOOD 28 70 I966.

I6I - CATTAN (D) DEBRAY (CM) JORI (GP) et MARCHE (CL)

Le macrophage péricapillaire du chorion villositaire duo-
dénal, plaque tournante du métabolisme martial - une
théorie de la régulation de l'absorption martiale.
Société Franc. d'Hémat. Seance 20 Décembre I965.
N. R.F. D'HEMAT. 6, 43I, I966.

I62 - CATTAN (D)

Régulation de l'absorption intestinale
Perspectives ouvertes par les biopsies de muqueuse duodéno-
jéjunale
VIE MEDICALE 47 57 I966.

- I63 - CATTAN (D)
Régulation de l'absorption martiale
REVUE DU PRATICIEN TOME XVII N° 13 pp. 1948
- I64 - HAMN P.F., BALE W.F., ROSS Jf, BALFOUR WM et WHIPPLE GM
Radioactive iron absorption by gastro intestinal tract
Influence of anemia anoxia and antecedent feeding; distribution in growing.
DOGS J. exper. MED. 1943 78 169.
- I65 - GRANICK S.
Protein apoferritin and ferritin in iron feeding and absorption
SCIENCE 1946 103-107.
- I66 - CONRAD ME, WEINTRAUB LR, CROSBY
The role of the intestine in iron kinetics
J. CLIN INVEST. 1964 - 43 - 963.
- I67 - JACOBS P., BOTHWELL et CHARLTON R.W.
Intestinal iron transport. studies using
A loop of gut with an artificial circulation
AMER. J. PHYSIO. 1966 210 694.
- I68 - MANIS J.G. et SCHAFFER D.
Active transport of iron by intestine mucosal iron pool
AHER J. PHYSIO 1964 207 4 895.
- I69 - CATTAN D., DEBRAY CH., JORI J.P., MARCHE CL.
L'absorption du fer vue par l'histologiste
Le stock martial villositaire.
SOC. FRANC. D'HEMAT. 21 II 1966.N.REV.FRANC.HEMAT. 1967
N° 2
- I70 - DEBRAY C.M., CATTAN D., Mme MARCHE, JORI J.P.
Une étude histochimique de la répartition du fer dans la
muqueuse duodenojéjunale chez l'homme normal et au cours
de circonstances pathologiques diverses.
BULL et MEM. SOC. MED. HOP. PARIS 1965, II6, II, 1635.
- I71 - CHEVALIER P.
Recherches sur l'élimination intestinale du fer
ARCH. MED. EXP. 1914, 1915 26 - 277.
- I72 - MOURIQUANT Cl.
Villosité intestinale et métabolisme du fer.
Une étude expérimentale
REV. HEMAT. 1960 - 15 472.
- I73 - VON EHRENSTEIN B. et LOCKNER D.
Sites of physiological breakdown of red blood corpuscles
WATURE 1958 4613 911.

VU, le Président de Thèse :

VU et permis d'imprimer :

Le Doyen de la Faculté Mixte
de Médecine et de Pharmacie
de CAEN :

